Aus der Augenklinik der Universität Tübingen

Direktor : Professor Dr. Heinrich Harms

Die Voraussage der medikamentösen Einstellbarkeit des Glaukoms nach dem Kriterium der spontanen Augendrucksenkung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

SUSI LAUR

aus Berlin

1965

8256

Aus der Augenklinik der Universität Tübingen

Direktor : Professor Dr. Heinrich Harms

Die Voraussage der medikamentösen Einstellbarkeit des Glaukoms nach dem Kriterium der spontanen Augendrucksenkung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

SUSI LAUR

aus Berlin

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. W. SCHULTE

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. HAGER
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. HARMS

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Aufgabenstellung	1
	Die Glaukomdruckkurve der Tübinger Augenklinik	3
	Die angewandten Medikamente	4
	Übersicht über das Krankengut	5
	Richtlinien für die Auswertung der Glaukomdruckkurven	7
II.	Vergleich der Prognose mit der erreichten medikamentösen Einstellung	13
	A. Im klinischen Einstellversuch	13
	1. Bei der Prognose: "einstellbar"	15
	2. Bei der Prognose: "nicht einstellbar" ...	19
	3. Bei der Prognose: "fraglich einstellbar"	23
	B. Über die Dauer der medikamentösen Kompensation	25
	C. Gültigkeit der Prognose nach der spontanen Senkungsfähigkeit für die Behandlung mit Miotica und für die kombinierte Behandlung mit Diamox	33
III.	Die Prognose aus den Druckmaxima der Leerkurve	40
IV.	Zur Frage der Arzneimittelgewöhnung bei den Miotica	44
V.	Zusammenfassung	47
VI.	Literaturverzeichnis	54
	Lebenslauf	

I. Einleitung

1956 wurde von HAGER ein Kriterium mitgeteilt, welches beim Glaukom nach wenigen Tagen stationärer Beobachtung eine Voraussage erlauben soll, ob eine konservative Behandlung noch möglich sein wird, oder ob eine Operation notwendig ist.

Diese Frage hat eine große praktische Bedeutung. Eine Voraussage der medikamentösen Einstellbarkeit des Glaukoms ist einmal für die seelische Führung des stark belasteten Glaukomkranken außerordentlich wichtig. Eine günstige Prognose würde es dem Arzt bereits im Beginn der stationären Behandlung ermöglichen, den Patienten von überflüssiger Furcht vor einer Operation zu befreien. Im gegensätzlichen Fall, wenn also voraussichtlich eine Operation notwendig werden wird, kann der Patient behutsam auf den Eingriff vorbereitet werden. Sofern diese Voraussage mit großer Wahrscheinlichkeit getroffen werden kann, würde sie dem Arzt die so verantwortliche Stellung der Operationsindikation erleichtern. Außerdem könnte dann durch die frühzeitige Stellung der Operationsindikation die stationäre Behandlungsdauer durch Verzicht auf zeitraubende medikamentöse Einstellversuche wesentlich abgekürzt werden.

Die prognostische Regel trifft für alle Formen des chronischen Glaukoms zu. Ausgeschlossen werden von HAGER nur die Fälle, die mit einem akuten Glaukomanfall in die Klinik aufgenommen werden.

Das von HAGER gefundene prognostische Kriterium ergibt sich aus der Leerkurve. Sie ist die conditio sine qua non und wird durch mehrmaliges Messen des Augendrucks am Tage und in der Nacht ohne Verabreichung irgendwelcher drucksenkender Medikamente gewonnen.

In der Tübinger Augenklinik wird seit etwa einem Jahrzehnt der Augendruck bei Glaukomkranken am Tage 5 mal und in der Nacht 2 mal gemessen. HAGER verglich die ohne Medikamentengabe gewonnenen Druckkurven mit dem Resultat der Einstellversuche und machte dabei die Beobachtung, daß bei später gut kompensierten Glaukomaugen während der medikationsfreien

Leertage eine regelmäßige Senkung des pathologisch erhöhten Augendrucks in den Bereich normaler Tensionswerte stattfand. Der Eindruck, daß zwischen medikamentöser Einstellbarkeit des Glaukoms und der spontanen Senkung des Augendrucks ein über zufälliger Zusammenhang besteht, wurde durch eine korrelationsstatistische Rechnung bestätigt. Seinerzeit war jedoch nur die relativ geringe Anzahl von 158 Glaukomdruckkurven zur Auswertung verfügbar; außerdem war die Beobachtungszeit nicht in allen Fällen ausreichend. Deshalb war damals eine ganz sichere Aussage noch nicht möglich.

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, anhand des nun vorliegenden größeren Krankengutes nachzuprüfen, in wieweit die prognostische Regel von HAGER noch umfassender als dies vor Jahren geschehen statistisch gesichert werden kann.

Diese Regel - präzise formuliert - besagt, daß zwischen der Fähigkeit des Glaukomauges, den intraocularen Druck innerhalb von 24 Stunden zeitweise auf normale Werte zu senken, und der Kompensierbarkeit des pathologisch gesteigerten Augendrucks durch Medikamente eine enge Abhängigkeit besteht. Aus dem Vorhandensein oder Fehlen des Druckabfalls in den Normbereich kann aus diesem Grunde auf die medikamentöse Einstellbarkeit des Glaukoms geschlossen werden.

Früher wurden vielfach die höchsten Druckwerte als prognotischer Hinweis ausgewertet, indem nämlich ein operativer Eingriff umso mehr als gerechtfertigt angesehen wurde, je höher die spontanen Druckmaxima lagen. Aus diesem Grunde wollen wir später (Teil III) auch den Zusammenhang zwischen den Tensionsmaxima und dem Gelingen des medikamentösen Einstellungsversuchs untersuchen. Aus einer Gegenüberstellung des dabei gefundenen Ergebnisses mit demjenigen, das sich aus der Untersuchung des gleichen Zusammenhanges in Bezug auf das HAGER'sche Kriterium ergibt, wird hervorgehen, welches Verfahren bei der Prognosestellung sicherer ist.

Die Glaukomdruckkurve der Tübinger Augenklinik

Schon mit dem Gedanken an mögliche therapeutische Konsequenzen wurden in der Tübinger Augenklinik Anfang der 50er Jahre die täglichen Druckabläufe in glaukomkranken Augen studiert. Die durch häufige Messungen am Tage und in der Nacht gewonnenen Kurven machten deutlich, daß die täglichen Druckschwankungen eines Glaukomauges in den meisten Fällen einander ähneln, etwa wie die periodischen Phasen von Schwingungsabläufen. Die Maxima und die Minima der Druckschwankungen fallen außerordentlich häufig täglich ungefähr in die gleiche Zeit. Bei über 80 % der untersuchten glaukomkranken Augen wurden die höchsten Druckwerte am Tage und die tiefsten in der Nacht gemessen (HAGER).

Immer dringlicher wurde bei den Untersuchern die Überzeugung, daß es vor medikamentösen oder operativen Behandlungsmaßnahmen unbedingt erforderlich ist, den individuellen spontanen Druckablauf in jedem glaukomkranken Auge genau zu kennen. So führte die Idee, daß sich möglicherweise aus den Tiefstwerten wichtige Hinweise auf die medikamentöse Einstellbarkeit ableiten lassen, zu der praktischen Konsequenz regelmäßiger Messungen des Augendrucks besonders auch zu der Zeit, in welcher in dem größten Teil der Fälle der intraoculare Druck seinen Tiefstwert hat, nämlich nachts. Die Druckkurven der Jahre 1953 und 54 weisen vielfach in dieser Hinsicht noch zeitliche Lücken auf. Welche Voraussetzungen vorliegen mußten, damit diese Kurven trotzdem ausgewertet werden konnten, wird später dargelegt werden.

Messungen an mindestens drei medikationsfreien Tagen wurden zunächst für genügend angesehen. Später wurden im Anschluß an diese Leertage eine Reihe verschiedener Belastungsproben durchgeführt und zwar in Form von Kaffee- oder Teegaben, als Dunkelverband oder durch Verabreichung von Mydriatica.

Mit der Zeit entstand so folgender generell durchgeführter Untersuchungsablauf:

1. dreitägige Messung unter der vorherigen Einstellung
2. a) drei medikationsfreie Leertage
   b) anschließend evtl. Belastungsproben
3. Durchführung der Eintropfkurve nach HARMS
4. a) Einstellungsversuch
   b) evtl. Belastungen.

Die Druckwerte wurden bis 1959 der SCHLÖTZ'schen Eichtabelle von 1924 entnommen; ab November 1959 kam die aus dem Jahre 1955 stammende Eichtabelle zur Anwendung.

Die angewandten Medikamente

Zur Behandlung des Glaukoms wurden in dem betreffenden Zeitraum in der Tübinger Augenklinik folgende Miotica angewendet, wobei das in dem jeweiligen Fall wirksamste meist aus dem Ausfall der Eintropfkurve ermittelt werden konnte:

Pilocarpin	0,5 - 2 %ig
Prostigmin	1 - 3 %ig
Mintacol	1/4 - 1 %ig
DFP	0,05 -0,1 %ig

Weit weniger häufig kamen

Eserin	1/8 -1/4 %ig
Doryl Z	1 %ig
Tosmilen	1/8 -1/4 %ig und

Pyridostigmin zur Anwendung.

Diese letztgenannten Medikamente wurden wegen häufiger Unverträglichkeit, Allergisierungsneigung oder zu schwacher Wirkungsintensität nach ihrer Erprobung aus dem Arsenal routinemäßig getesteter Miotica gestrichen.

Sehr selten und auch nur vorübergehend wurde Neosynephrin verabreicht, das als Adrenalinabkömmling ein Sympaticomimeticum darstellt und über eine Drosselung der Gefäße zu einer Herabsetzung der Kammerwasserfiltration führen soll.

Es erwies sich später, daß in manchen Fällen, bei denen die

einzelnen Miotica nicht genügend wirksam waren, Mischungen verschiedener Miotica (als sog. Mischtropfen) doch noch eine ausreichende Drucksenkung herbeiführen konnten. Bezüglich der Dosierung ist zu sagen, daß in den meisten Fällen eine Erhöhung der Tropfenzahl und der Konzentration des Mioticums keine Intensivierung des Effektes mit sich brachte, ja, im Gegenteil ungünstig wirken konnte. Deshalb wurde versucht, mit möglichst geringer Dosierung auszukommen. Aus diesem Grunde wurde in den letzten Jahren im allgemeinen 1 - 3 mal, höchstens 4 mal täglich getropft.

Im Frühjahr 1955 erfuhr die Behandlung des Glaukoms eine Bereicherung durch die Einführung des 1950 synthetisierten Sulfonamidabkömmlings Diamox. Es wurde meist in Kombination mit einem Mioticum verabreicht, wenn dieses allein eine ausreichende Drucksenkung nicht herbeiführen konnte. Die in manchen Fällen auftretenden Unverträglichkeitserscheinungen und der hohe Preis des Präparats beschränken jedoch die Anwendbarkeit von Diamox für die langfristige Glaukombehandlung. Die Dosierung betrug 1 - 3 Tabletten täglich.

Übersicht über das Krankengut

Aus dem Zeitraum 1953 - 63 wurden insgesamt 1067 (männl. 527, weibl. 540) Glaukomdruckkurven von 558 (männl. 286, weibl. 272) Patienten der Tübinger Augenklinik auf die Gültigkeit des von HAGER angegebenen prognostischen Kriteriums statistisch überprüft. Da nicht selten das Glaukom auf den beiden Augen eines Patienten hinsichtlich Drucklage und Druckverlauf verschieden ausgeprägt ist, wurde die Druckkurve eines jeden Auges einzeln ausgewertet.

Wenn Patienten mehrmals im Abstand von Monaten und Jahren in der stationären Behandlung der Tübinger Klinik waren, wurden sie dann als neuer Fall gewertet, wenn bei der Neuaufnahme eine dreitägige Leermessung und neue Einstellungsversuche vorgenommen worden waren. Die Rechtfertigung für dieses Vorgehen liegt in der Wandelbarkeit des Krankheitsbildes, insbeson-

dere auch der Drucklage und damit der medikamentösen Einstellbarkeit der Glaukomaugen im Laufe der Zeit. Später wird darauf noch ausführlicher eingegangen werden. Die dieser statistischen Arbeit zugrunde liegende Zahl an glaukomatös erkrankten Augen betrug 926 (männl. 447, weibl. 479). Davon wurden 117 Fälle (männl. 51, weibl. 66) mehrmals ausgewertet,

Da die Druckkurven aus den Jahren 1953 und 1954 häufig noch zeitliche Lücken aufwiesen, konnten diese Kurven nur teilweise zur Auswertung herangezogen werden.

Das Krankengut setzt sich aus allen Glaukomformen zusammen. Nicht erfaßt wurden nur die akuten Glaukome und diejenigen Sekundärglaukome, bei denen Miotica kontraindiziert waren. Die Druckkurven operierter Augen wurden nur dann ausgewertet, wenn die Operation mindestens 6 Wochen zurücklag.

Tab. 1 zeigt die Zusammensetzung des Krankengutes in Bezug auf die Diagnose.

Diagnose	männl.	weibl.	insges.	%
Glaukoma chron. simplex	388	437	825	77,3
Gl. mit Neigung zu zeitweise höheren Druckanstiegen	51	18	69	6,5
Juveniles Glaukom	40	31	71	6,7
Sek. Drucksteigerungen nach abgelaufener Iridocyclitis	4	22	26	2,4
Traumatisches Sekundärglaukom	18	6	24	2,3
Gl. nach Katarakt-Extraktion	8	14	22	2,1
Gl. bei congenitaler Linsenluxation	11	9	20	1,9
Hydrophthalmus bzw. STURGE-WEBER	7	2	9	0,8
Sek. Drucksteigerungen nach Zentralvenenthrombose	-	1	1	0,1
	527	540	1067	100,0

Tabelle 1 Zusammensetzung des Krankengutes in Bezug auf die Diagnose

Von den 1067 Fällen gehören also 77,3 % zum Formenkreis des Glaukoma simplex. Davon lassen sich Fälle mit nur gelegentlich höheren, teilweise anfallsartigen Drucksteigerungen abgrenzen

(6,5 %). Diese sind in unserem Krankengut häufiger bei den Männern als bei den Frauen, während bezeichnenderweise sekundäre Drucksteigerungen nach abgelaufenen Iridocyclitiden bei den Frauen dominieren. Die Häufigkeit der übrigen Glaukomformen läßt sich der Tabelle entnehmen.

Es mag vielleicht verwundern, daß nur 2 Sekundärglaukome nach Zentralvenenthrombose aufgeführt sind. Bei weiteren 14 Fällen bestand ebenfalls bei einer Zentral- bzw. Venenastthrombose ein erhöhter Augendruck. In diesen Fällen konnte jedoch durch die laufenden Druckmessungen am Tage und in der Nacht ein Glaukom bzw. eine Glaukomdisposition auf dem anderen Auge nachgewiesen werden. Wir haben deshalb diese Fälle in die Gruppe des Glaukoma simplex eingereiht.

In 159 der erfaßten Fälle war bereits eine drucksenkende Operation vorausgegangen. In 14 Fällen wurde die Kombination Glaukoma simplex und excessive Myopie gefunden.

Richtlinien für die Auswertung der Glaukomdruckkurven

Die der Auswertung zugrunde liegenden Augendruckmessungen wurden teilweise unter gezielter wissenschaftlicher Fragestellung durchgeführt. Vorwiegend handelt es sich aber um ein routinemäßiges Krankengut. Diese Tatsache sollte bei der Beurteilung der statistischen Ergebnisse nicht unberücksichtigt bleiben. Das Kurvenmaterial enthält somit sicherlich - bei der nachträglichen Auswertung nicht erkennbare - Fehler, die bei der Augendruckmessung und der Eintragung der Werte in die Kurve entstanden sein können. Bekanntlich hat schon die mit größter Sorgfalt ausgeführte Augendruckmessung eine Fehlerbreite von $\pm$ 2 - 3 mm Hg. Außerdem bestehen immer noch hinsichtlich der Frage Meinungsverschiedenheiten, ob es eine absolute allgemeinverbindliche obere Grenze für den Augendruck gibt, oder ob nicht vielmehr die Grenze zwischen normalem und pathologischem Tensionsbereich individuell variabel ist. Und schließlich mußten in manchen Fällen aus realtechnischen Gründen - sei es, daß die Patienten auf bal-

dige Entlassung drängten, sei es wegen Unverträglichkeit des bestwirksamen Mioticums - Konzessionen gemacht werden, insofern, als manchmal auf eine optimale medikamentöse Einstellung verzichtet werden mußte.

Auf der anderen Seite war es notwendig, für die statistische Auswertung scharfe Grenzen festzusetzen, die natürlich nicht jedem Fall gerecht werden konnten.

Als obere Grenze für den normalen intraocularen Druck wurde bei der Eichtabelle von 1924 der Wert von 30 mm Hg, bei der neuen Eichtabelle von 1955 der Wert von 25 mm Hg angegeben.

Die Voraussage nach dem Kriterium der spontanen Senkurg wurde folgendermaßen getroffen:

Als "einstellbar" wurde der Fall angesehen, wenn das Glaukomauge die Fähigkeit besaß, den Druck jeweils innerhalb von 24 Stunden mit Regelmäßigkeit bis mindestens 2 mm Hg unter die oben erwähnten Grenzwerte zu senken.

Eine Mittelstellung nehmen die "fraglich einstellbaren" Glaukome ein. In diese Gruppe gehören einerseits diejenigen Fälle, bei denen der Druckabfall nicht absolut regelmäßig alle 24 Stunden, sondern mit einer geringen Verzögerung eintrat, und andererseits solche Fälle, bei denen der Druckabfall nur 1 mm Hg über bis 1 mm Hg unter den Grenzwert erfolgte und damit unzureichend war.

Den "nicht einstellbaren" Fällen wurden Glaukome zugerechnet, deren Tiefstwerte nie oder nur gelegentlich den normalen Tensionsbereich erreichten.

Eichtabelle 1924

obere Normgrenze 30 mm Hg

Senkungskriterium	Prognose
Druckabfall regelmäßig bis mind. 28 mm Hg	"einstellbar"
fast regelm. Druckabfall bis mind. 28 mm Hg bzw. regelm. Druckabfall bis mind. 31 mm Hg	"fraglich einstellbar"
unregelmäßige Drucksenkung unter die in der Eichtabelle angegebene Normgrenze, bzw. Tiefstwerte alle über 31 mm Hg	"nicht einstellbar"

Eichtabelle 1955

obere Normgrenze 25 mm Hg

Senkungskriterium	Prognose
Druckabfall regelmäßig bis mind. 23 mm Hg	"einstellbar"
fast regelm. Druckabfall bis mind. 23 mm Hg bzw. regelm. Druckabfall bis mind. 26 mm Hg	"fraglich einstellbar"
unregelmäßige Drucksenkung unter die in der Eichtabelle angegebene Normgrenze, bzw. Tiefstwerte alle über 26 mm Hg	"nicht einstellbar"

Tabelle 2: Auswertung der Leerkurve

Bei der Überprüfung der alten Einstellung vor Durchführung der Leerkurve wurden bei Medikamenten mit langer Wirkungsdauer (DEP, Mintacol) die Messungen der ersten 24 - 36 Stunden nicht ausgewertet.

Immer wieder einmal ließ sich beobachten, daß bei neu aufgenommenen Patienten der Druck in der ersten Nacht höher lag als in den folgenden Nächten. Ob es sich dabei um das Phänomen der "stationären Beruhigung" (HAGER) handelte, oder ob bei den an die Druckmessung nicht gewöhnten Patienten durch Zukneifen der Augenlider höhere Werte vorgetäuscht wurden, läßt sich in diesen Fällen kaum entscheiden.

Es wurde bereits erwähnt, daß die fortlaufende Druckmessung zu Beginn der 50er Jahre noch häufig diskontinuierlich war. Aus dieser Zeit wurden nur solche Kurven ausgewertet, bei denen schon tagsüber regelmäßig alle 24 Stunden Werte gemessen wurden, die mindestens 2 mm Hg unter der in der Eichtabelle angegebenen Normgrenze lagen (Prognose "einstellbar") oder - im gegensätzlichen Fall - bei denen bei lückenloser Messung über mindestens 28 Stunden die Normgrenze der Eichtabelle nicht erreicht bzw. unterschritten wurde (Prognose "nicht einstellbar").

Der Prognose nach dem HAGER'schen Kriterium wurde das Ergebnis des Einstellversuchs gegenübergestellt.

Es wurden nur solche Druckkurven ausgewertet, bei denen der Einstellversuch mindestens volle 3 Tage lang durchgeführt worden war. Nicht selten wurden mehrere Einstellversuche mit verschiedenen Miotica oder eine Kombination von Miotica mit Diamox durchgeführt. In diesen Fällen wurde jeweils der erfolgreichste Einstellversuch ausgewertet.

Belastungsproben wurden während der Einstellung nicht in allen Fällen durchgeführt. DUVERNOY hat in seiner Dissertation den Einfluß der üblichen Belastungsproben auf den intraocularen Druck bei Glaukomkranken untersucht und dabei erstmals die Höhe des während dreier Tage ohne Belastungen erreichten Drucks berücksichtigt. Bei einem derartigen Vorgehen kam er zu dem Ergebnis, daß durch die Belastungen mit Kaffee, Tee oder mit einem Dunkelverband während der Einstellung der intraoculare Druck bei Glaukomkranken nur in einem Teil der Fälle, der je nach Belastungsprobe zwischen 20 und 30 % lag, zusätzlich gesteigert wurde. Diese Steigerung des Augendrucks durch diese Belastungsproben war außerdem meistens nur gering. Deshalb sind wir bei der Bewertung des Einstellversuchs mit oder ohne Belastung nur wenig unterschiedlich vorgegangen.

Als "kompensiert" wurde ein Fall gewertet, bei dem die höch-

sten Druckwerte unter der Medikation ohne Belastung mindestens 3 mm Hg, mit Belastung mindestens 2 mm Hg unter der in der Eichtabelle nominierten oberen Normgrenze lagen.

Wenn die Höchstwerte unter dem Einstellversuch bis zur Normgrenze der Eichtabelle (ohne Belastung) bzw. 1 mm Hg über diese hinaus (mit Belastung) gingen, so wurde der Fall als "fraglich eingestellt" bewertet.

"Nicht eingestellt" waren alle Fälle, bei denen unter der Medikation höhere Druckwerte gemessen wurden(Tabelle 3).

Eichtabelle 1924
obere Normgrenze 30 mm Hg

	Tensionswerte	Einstellung
mit Belastung	bis 28	"kompensiert"
	bis 31	"fraglich eingestellt"
	über 31	"nicht eingestellt"
ohne Belastung	bis 27	"kompensiert"
	bis 30	"fraglich eingestellt"
	über 30	"nicht eingestellt"

Eichtabelle 1955
obere Normgrenze 25 mm Hg

	Tensionswerte	Einstellung
mit Belastung	bis 23	"kompensiert"
	bis 26	"fraglich eingestellt"
	über 26	"nicht eingestellt"
ohne Belastung	bis 22	"kompensiert"
	bis 25	"fraglich eingestellt"
	über 25	"nicht eingestellt"

Tabelle 3: Auswertung des Einstellversuchs

Falls ein einziger Druckwert während der Einstellung (3 oder mehr Tage, also mindestens 21 Messungen) über den sonst gemessenen Tensionswerten lag , wurde diese Messung als Fehlmessung angesprochen und bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei einem Teil der Fälle, häufiger im weiblichen als im männlichen Krankengut, überstiegen auch die höchsten Werte der

täglichen spontanen Druckschwankungen kaum die Normgrenze der Eichtabelle oder lagen sogar völlig im "normalen" Tensionsbereich. Gerade bei diesen Glaukomen "sine tensione" war der Funktionsverlust oft hochgradig. Es stand nun zur Frage, wie bei diesen Glaukomen, deren intraocularer Druck spontan bereits sehr niedrig war, der Effekt der angewendeten Medikation beurteilt werden sollte. Wir haben deshalb bei den "einstellbaren" Glaukomen folgende drei Auswertungen durchgeführt:

Auswertung a): Bei dieser Auswertung führten wir für die Glaukome niedriger Drucklage besondere Bewertungskriterien ein. Nur diejenigen dieser Glaukome wurden als "eingestellt" angesehen, bei denen es gelang, durch die Therapie die spontanen höchsten Druckwerte um mindestens 5 mm Hg zu senken. Betrug diese Differenz nur 4 mm Hg, so galt der Fall als "fraglich eingestellt". War sie noch geringer als 4 mm Hg, so wurde das Glaukom als "nicht eingestellt" gewertet.

Auswertung b): Bei einer zweiten Auswertung wurden Glaukome mit niedriger Drucklage, d.h. solche, deren Maxima die Normgrenze der Eichtabelle um weniger als 4 mm Hg überschritten, ganz weggelassen.

Auswertung c): Schließlich wurden sämtliche "einstellbaren" Glaukome nach den zuvor genannten allgemeinen Kriterien ausgewertet, ohne daß die Fälle mit niedriger Drucklage besonders berücksichtigt wurden.

II. Vergleich der Prognose mit der erreichten medikamentösen Einstellung

A. Im klinischen Einstellversuch

Von den insgesamt 1067 ausgewerteten Glaukomfällen konnten 597 = 56,0 % medikamentös " kompensiert " und weitere 204 = 19,1 % "fraglich kompensiert" werden; 266 Fälle = 24,9 % wurden "nicht kompensiert".

Die Tabellen 4 - 6 enthalten das gesamte Zahlenmaterial mit der Gegenüberstellung zwischen der getroffenen Prognose und der erreichten Einstellung. Bei den Glaukomen mit der Prognose "einstellbar" blieb die Höhe der spontanen Druckwerte unberücksichtigt (Auswertung c).

Eine entsprechende statistische Berechnung [x] ergab zwischen den Resultaten der männlichen und der weiblichen Fälle der Tabellen 4 und 5 keinen signifikanten Unterschied.

	medikamentöse Einstellung					
	"kompensiert"		"fraglich komp."		"nicht komp."	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Mioticum	242	221	49	43	17	10
Diamox	5	3	1	-	2	3
Mioticum + Diamox	11	11	2	2	3	5
	258 = 77,7%	235 =78,9%	52 =15,7%	45 =15,1%	22 = 6,6%	18 = 6,0%
♂+♀	493 = 78,3%		97 =15,4%		40 = 6,4%	

Tabelle 4: Gegenüberstellung der nach dem Senkungskriterium "einstellbaren" Fälle (Auswertung c) mit dem Ergebnis der medikamentösen Einstellung bei 332 männlichen und 298 weiblichen Fällen, also insgesamt 630 Einstellversuchen = 59,0 % des Gesamtkrankengutes.

x) Herr Diplom-Statistiker PIESCH hat dankenswerterweise diese Berechnungen durchgeführt

	medikamentöse Einstellung "kompensiert"		"fraglich komp."		"nicht komp."	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Mioticum	15	13	13	10	49	50
Diamox	1	-	-	2	8	14
Mioticum + Diamox	5	5	4	9	14	24
	21 =19,3%	18 =14,2%	17 =15,6%	21 =16,5%	71 =65,1%	88 =69,3%
♂ + ♀	39 = 16,5%		38 =16,1%		159 = 67,3%	

Tabelle 5: Gegenüberstellung der nach dem Senkungskriterium "nicht einstellbaren" Fälle mit dem Ergebnis der medikamentösen Einstellung bei 109 männlichen und 127 weiblichen Fällen, also insgesamt 236 Einstellversuchen = 22,1 % des Gesamtkrankengutes.

	medikamentöse Einstellung "kompensiert"		"fraglich komp."		"nicht komp."	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Mioticum	29	20	27	26	16	38
Diamox	1	2	-	5	2	2
Mioticum + Diamox	5	8	4	7	2	7
	35 =40,7%	30 =26,1%	31 =36,0%	38 =32,9%	20 =23,3%	47 =40,9%
♂ + ♀	65 = 32,3%		69 =34,3%		67 =33,3%	

Tabelle 6: Gegenüberstellung der nach dem Senkungskriterium "fraglich einstellbaren" Fälle mit dem Ergebnis der medikamentösen Einstellung bei 96 männlichen und 115 weiblichen Fällen, also insgesamt 201 Einstellversuchen = 18,8 % des Gesamtkrankengutes

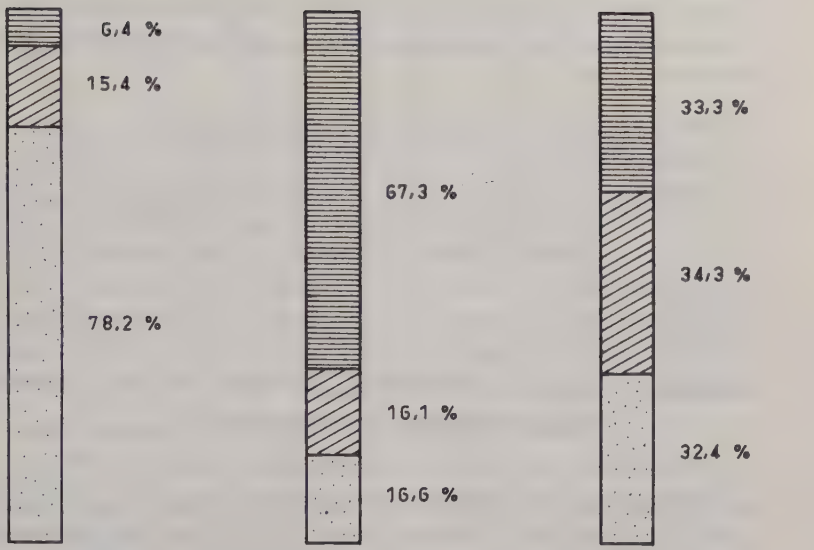


Abb.1 Gegenüberstellung von gestellter Prognose und erreichter medikamentöser Kompensation nach den Tabellen 4 - 6 x)

1. Prognose "einstellbar"

Auswertung a) Um auch bei den Glaukomen mit niedriger Drucklage die Wirkung drucksenkender Medikamente beurteilen zu können, haben wir auch eine Auswertung mit Einführung besonderer Kriterien für diese niederen Glaukome vorgenommen. Das Vorgehen wurde bereits in den Richtlinien für die Auswertung der Glaukomdruckkurven beschrieben.

Das Ergebnis dieser Auswertung zeigt Tabelle 7.

---

x) „kompensiert" „fraglich kompensiert" „nicht kompensiert"

	medikamentöse Einstellung "kompensiert"		"fraglich komp."		"nicht komp."	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Mioticum	231	195	49	55	28	24
Diamox	5	3	1	-	2	3
Mioticum + Diamox	10	11	3	2	3	5
	246 = 74,1%	209 =70,1%	53 =16,0%	57 =19,5%	33 = 9,9%	32 =10,7%
♂+♀	455 = 72,2%		110 = 17,5%		65 =10,3%	

Tabelle 7: Ergebnis der Einstellversuche bei den "einstellbaren Glaukomen, Auswertung a).

Die Prozentzahl der nicht eingestellten, also regelwidrigen Fälle liegt mit rund 10 % im Vergleich zu den Auswertungen b) und c) etwas hoch. Die Quote der sich der Prognose entsprechend verhaltenden Fälle scheint bei den Männern etwas höher zu liegen, als bei den Frauen. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Erklärung für diese geringgradige Diskrepanz liegt in dem häufigeren Vorkommen von Glaukomen mit niedriger Drucklage im weiblichen Krankengut (männlich: 64 von 332 "einstellbaren" Fällen = 19,3 %; weiblich 93 von 298 "einstellbaren" Fällen = 31,2 %). Bei dieser Auswertung fällt - wie noch zu zeigen ist - ein erheblicher Teil der sich regelwidrig verhaltenden Fälle auf diese Glaukome niederer Drucklage.

Es soll jetzt das Verhalten der niederen Glaukome hinsichtlich ihrer Ansprechbarkeit auf Miotica besonders analysiert werden. Dazu müssen die bei der Auswertung a) benutzten zwei Kriterien wieder voneinander getrennt werden. Es ergibt sich folgendes Bild: Von den insgesamt 157 Glaukomen niederer Drucklage waren 101 (= 64,3 %) bezüglich beider Kriterien

kompensiert. Dies besagt, daß einerseits die Druckwerte unter der Medikation sämtlich im Normbereich lagen, und daß zudem zwischen ihrem spontanen Höchstwert und dem unter der Einstellung erreichten Maximum eine Differenz von mindestens 5 mm Hg bestand.

Weitere 29 (= 18,5 %) wurden den "fraglich kompensierten" Glaukomen zugerechnet. Von diesen 29 Fällen waren 3 (= 1,9 %) deshalb "fraglich kompensiert", weil ihre Höchstwerte im Grenzbereich lagen. Die restlichen 26 Fälle (= 16,6 %) wurden in dieser Auswertung nur deshalb zu den "fraglich kompensierten" Glaukomen gezählt, weil die Differenz der Maxima bzw. die Drucksenkung durch die Miotica nur 4 mm Hg betrug. Diese letztgenannten 16,6 % würden also ohne das zusätzlich geforderte Differenzkriterium zu den "kompensierten" Glaukomen gehören.

Als "nicht kompensiert" wurden bei dieser Auswertung 27 (= 17,2 %) der niederen Glaukome gewertet, und zwar davon 2 (= 1,3 %), weil die medikamentöse Kompensation eindeutig mißlang, und 25 (= 15,9 %), weil zwischen dem spontanen Maximum und dem Höchstwert unter der Einstellung die Differenz weniger als 4 mm Hg betrug. Diese 15,9 % würden also ohne das Differenzkriterium entweder zu den "kompensierten" oder zu den "fraglich kompensierten" Glaukomen gehören.

Bei einer Auswertung ohne eine solche Berücksichtigung der tatsächlich erfolgten Drucksenkung durch die Miotica bei den niederen Glaukomen ist der Prozentsatz der sich regelwidrig verhaltenden Fälle - wie aus diesen Ausführungen hervorgeht - minimal.

Daß die von uns bei dieser Auswertung geforderte Senkung des Augendrucks von 5 mm häufig nicht erreicht werden konnte, beweist, daß gerade bei den Glaukomen niederer Drucklage die drucksenkende Wirkung der Miotica im allgemeinen gering ist. Deshalb wurde bei diesen Glaukomen häufig auf eine ambulante Dauerbehandlung mit Miotica verzichtet. Der Hauptakzent der Behandlung lag hier mehr auf der Anwendung gefäßerweiternder Mittel.

Auswertung b): Es wurden jetzt alle die Glaukomfälle ausgeklammert, deren spontane Druckwerte die in der Eichtabelle festgelegte obere Normgrenze um höchstens 3 mm Hg überschritten. Eine Übersicht über das Ergebnis dieser Auswertung gibt Tabelle 8.

	medikamentöse Einstellung "kompensiert"		"fraglich komp."		"nicht komp."	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Mioticum	188	144	42	34	17	8
Diamox	3	3	1	-	2	3
Mioticum + Diamox	10	10	2	2	3	5
	201 = 75,0%	153 =74,6%	45 =16,8%	36 =17,6%	22 =8,2%	16 =7,8%
♂ + ♀	354 =74,8%		81 =17,1%		38 = 8,0%	

Tabelle 8: Ergebnis der Einstellversuche bei den "einstellbaren Glaukomen, Auswertung b) bei 268 männlichen und 205 weiblichen, also insgesamt 473 Fällen.

In insgesamt 8,0 % war also eine medikamentöse Einstellung nicht möglich.

Auswertung c): Das Zahlenmaterial dieser Auswertung mit sämtlichen "einstellbaren" Glaukomen ohne Anwendung des Differenzkriteriums zeigt Tabelle 4.

Im Vergleich zu der Auswertung b) hat sich das Ergebnis etwas verbessert, insbesondere ist der Prozentsatz der regelwidrigen Fälle um 1,6 % geringer.

Alle drei Auswertungen zeigen aber in ihren Resultaten eindeutig, daß die Prognose nach dem Senkungskriterium von HAGER mit einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann. Die Voraussage "einstellbar" fand in mindestens 92 %

ihre Bestätigung durch gute oder ausreichende Kompensation im stationären Einstellversuch.

In der folgenden Abbildung (Abb.2) werden die Ergebnisse der drei Auswertungen noch einmal graphisch dargestellt.

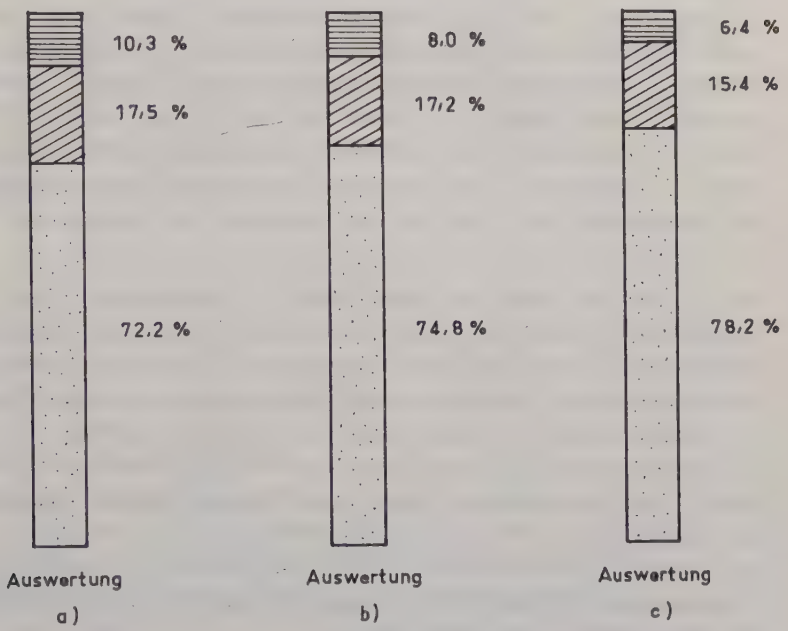


Abb.2: Vergleich der Auswertungen a), b) und c) bei den Fällen der Prognose "einstellbar". x)

2. Prognose "nicht einstellbar"

Wir wollen uns jetzt denjenigen Fällen zuwenden, für die mit Hilfe des HAGER'schen Kriteriums die Voraussage "nicht einstellbar" getroffen wurde. Eine Übersicht über das Zahlenmaterial gibt Tabelle 5.

Der Voraussage entsprechend konnten 159 von insgesamt 236 Fällen = 67,3 % medikamentös nicht eingestellt werden. Es fällt auf, daß der Anteil der Fälle, welche im Gegensatz zur Prognose doch gut oder eben gerade hinreichend einstell-

x) „kompensiert" „fraglich kompensiert" „nicht kompensiert"

bar war, relativ hoch ist; trotz schlechter Voraussage wurden
16,5 % "kompensiert" und
16,1 % gerade eben ausreichend kompensiert, das sind im ganzen
32,6 %.

Es dominieren zwar eindeutig die "nicht eingestellten" Fälle; dabei ist das Verhältnis der "nicht kompensierten" zu den "kompensierten" und "fraglich kompensierten" längst übersignifikant. Aber gerade in diesen Fällen mit schlechter Prognose wäre es in Hinblick auf die praktischen Konsequenzen besonders erwünscht, wenn sich eine engere Beziehung zwischen der gestellten Prognose und dem Resultat der Einstellung finden ließe.

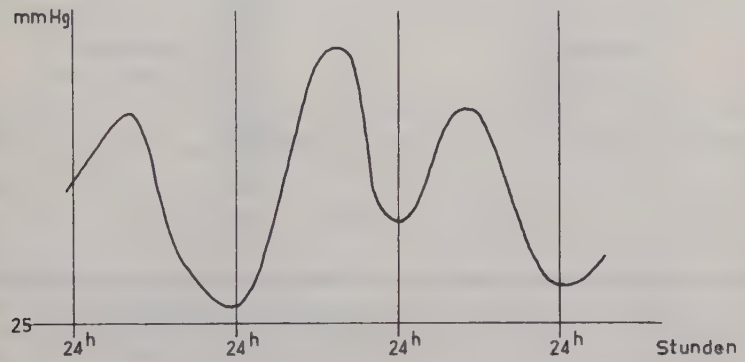
Wir wollen uns daran erinnern, daß die Vorhersage: "nicht einstellbar" in all den Fällen getroffen wurde, bei denen während der Leertage ein- oder mehrmals die in der Eichtabelle nominierte obere Normgrenze des Augendrucks innerhalb von 24 Stunden nicht erreicht wurde. Diese Gruppe beinhaltet also neben Glaukomen, deren Druckwerte stets oberhalb des normalen Tensionsbereiches lagen, auch solche, welche immerhin zu gelegentlicher Drucksenkung befähigt waren. Es gehören somit auch jene Grenzfälle dazu, deren tiefste Werte bei sonst regelmäßigem Druckabfall vereinzelt innerhalb von 24 Stunden die Normgrenze nicht erreichten.

Um eine exaktere Prognosestellung zu ermöglichen, ist es nun erforderlich, die Fälle, welche gelegentlich oder häufiger einen Druckabfall in den normalen Tensionsbereich aufweisen, von denjenigen zu trennen, die mit ihren Werten immer über dem Normbereich bleiben.

Auch HAGER hat bei seinen korrelationsstatistischen Untersuchungen zwischen denjenigen Glaukomen unterschieden, die mit ihren Werten stets oberhalb der Normgrenze blieben, und solchen, welche zu gelegentlicher Drucksenkung in den normalen Tensionsbereich befähigt waren. Und zwar wurden von ihm nur die erstgenannten Fälle zu den "nicht einstellbaren" Glaukomen gerechnet, während alle übrigen von ihm in die

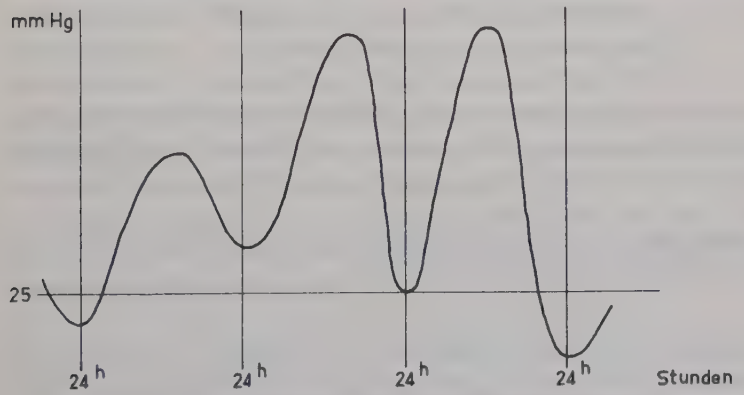
Gruppe der "fraglich einstellbaren" Fälle eingeordnet wurden.

Wir haben nun eine Aufteilung der Glaukomfälle mit der Prognose "nicht einstellbar" in folgende 2 Gruppen vorgenommen:
Gruppe I "höchstwahrscheinlich nicht einstellbar": In der Gruppe I liegen sämtliche spontanen Augendruckwerte mindestens 2 mm Hg über der Normgrenze.
Gruppe II "wahrscheinlich nicht einstellbar": Bei den Glaukomen der Gruppe II besteht teilweise ein Druckabfall in den normalen Tensionsbereich bzw. den Grenzbereich (1 mm Hg über bis 1 mm Hg unter die Normgrenze). (Abb.3).



Gruppe I: "höchstwahrscheinlich nicht einstellbar"

Sämtliche Druckwerte liegen mindestens 2 mm Hg oberhalb der in den Eichtabellen angegebenen oberen Normgrenze.



Gruppe II: "wahrscheinlich nicht einstellbar"

Gelegentliche Druckwerte im Norm- bzw. Grenzbereich.

Abb.3: Schematische Zeichnung des Kurvenverlaufs in den Gruppen I und II der Prognose "nicht einstellbar".

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, fand in der Gruppe I die Prognose in 88 % ihre Bestätigung. Ein derartig hoher Prozentsatz dieser Fälle konnte nicht eingestellt werden, während der Anteil der regelwidrigen Fälle entsprechend klein war: 5 % waren "kompensiert" und 7 % "fraglich kompensiert". Die Voraussage "nicht einstellbar" hat also bei diesen Fällen eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit.

Bei den Glaukomen der Gruppe II traf die Voraussage dagegen in rund 60 % zu.

	Gruppe I insges. 58			Gruppe II insges. 178		
	"kompens."	"fragl.k."	"nicht k."	"kompens."	"fragl.k."	"nicht k."
weibl.	2	4	22	16	17	66
männl.	1	-	29	21	18	40
Summe	3	4	51	37	35	106
%	5,2	6,9	87,9	20,8	19,7	59,6

Tabelle 9: Ergebnis des klinischen Einstellungsversuchs in den Untergruppen I und II, bei 236 Fällen der Prognose "nicht einstellbar"

Wie eine entsprechende statistische Berechnung ergab, ist der Unterschied der Erfolgsquote von Gruppe I zu Gruppe II signifikant.

In Abbildung 4 werden die Resultate der 2 Untergruppen noch einmal zeichnerisch dargestellt.

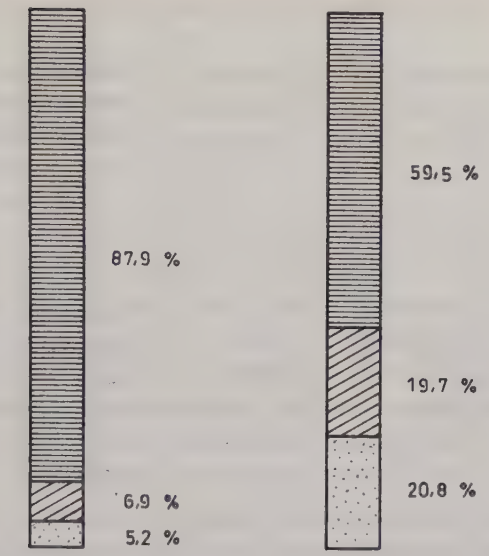
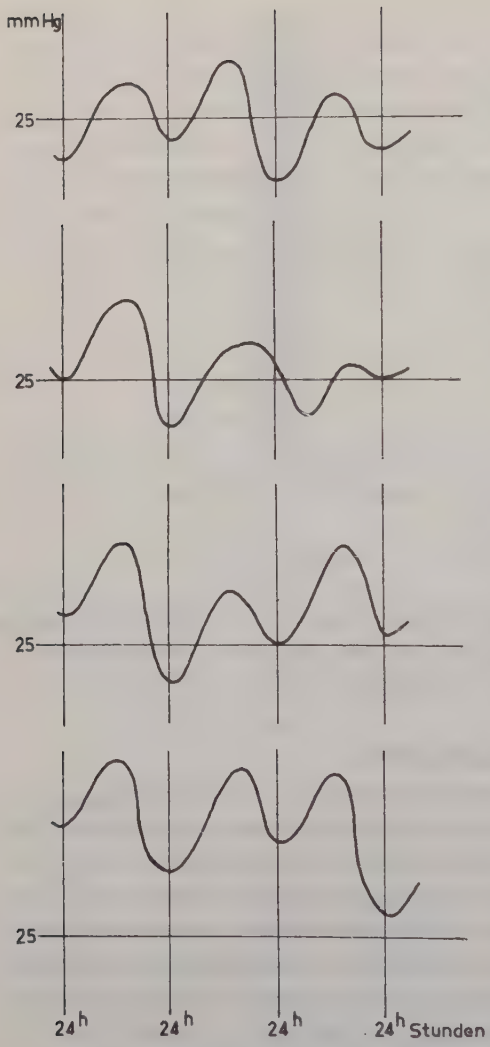


Abb.4 Graphische Darstellung des Ergebnisses des klinischen Einstellungsversuches bei den Gruppen I und II der Prognose "nicht einstellbar". x)

3. Prognose "fraglich einstellbar"

Die Tabelle 6 zeigt den Vergleich zwischen der in diesen Fällen gestellten Prognose mit dem Ergebnis des stationären Einstellversuchs. Bei diesen Glaukomen, deren tiefste Werte innerhalb von 24 Stunden mit Regelmäßigkeit mindestens im Grenzbereich lagen, oder bei denen der Druckabfall in den normalen Tensionsbereich nicht mit absoluter Regelmäßigkeit erfolgte, ist die Voraussage nach dem Sekungskriterium völlig unsicher. Von den 201 Fällen konnten rund ein Drittel gut, das zweite Drittel gerade eben ausreichend und das restliche Drittel nicht kompensiert werden.

Die Abbildung 5 zeigt eine Zusammenstellung der Kurvenverläufe in schematischer Darstellung bei den verschiedenen nach dem Senkungskriterium gestellten Prognosen mit dem jeweiligen Anteil der im Einstellversuch nicht zu kompensierenden Fällen.



Prognose "einstellbar"
Anteil der nicht eingestellten Fälle 6,4 %

Prognose "fraglich einstellbar"
Anteil der nicht eingestellten Fälle 33,3 %

Prognose "wahrscheinlich nicht einstellbar"
Anteil der nicht eingestellten Fälle 59,6 %

Prognose "höchstwahrscheinlich nicht einstellbar"
Anteil der nicht eingestellten Fälle 87,9 %

Abb.5: Schematische Darstellung des Kurvenverlaufs bei verschiedenen Prognosen nach dem Senkungskriterium mit dem jeweiligen Anteil nicht eingestellter Fälle.

B. Über die Dauer der medikamentösen Einstellung

Die Tatsache, daß die Weiterbehandlung der Glaukompatienten nach der Entlassung aus der Klinik im allgemeinen durch die praktizierenden Augenärzte erfolgte, macht es verständlich, daß wir über den weiteren Verlauf der Krankheit und die Dauer der medikamentösen Einstellung nur bei einem Teil unserer Patienten unterrichtet sind. Es wurden von den praktizierenden Augenärzten natürlich in allererster Linie die Patienten wieder zu uns überwiesen, deren Glaukom frühzeitig nach der stationären Einstellung nicht mehr kompensiert zu sein schien, während von den gut eingestellten Fällen weniger zu den Kontrolluntersuchungen bei uns erschienen. Aus diesem Grunde dürften die bei uns nachuntersuchten Fälle ganz allgemein eine negative Auswahl darstellen.

Bei dieser Auswertung wurde jedes Glaukom-kranke Auge nur ein Mal gewertet. Informationen aus dem Zeitraum nach der stationären Einstellung besitzen wir, teils durch ambulante sporadische Untersuchungen, teils von stationären Wiederaufnahmen in insgesamt 292 (männl. 153, weibl. 139) Fällen. Der Prozentsatz der in unserer Klinik nachuntersuchten Fälle kann errechnet werden, indem diese Zahl zu dem Anteil der nur ein Mal ausgewerteten Glaukomaugen mit guter oder hinlänglicher Kompensation ins Verhältnis gesetzt wird. Die Anzahl der ein Mal ausgewerteten Fälle beträgt 926; davon wurden ca. 75 % "eingestellt" bzw. "fraglich eingestellt" = 695. Von diesen wurden bei uns 292 = 42,0 % nachbeobachtet.

Eine bindende Aussage über die Dauer der Einstellung konnte nur dann gemacht werden, wenn der Zeitpunkt der Dekompensation in den Kontrolluntersuchungen unserer Klinik erfaßt wurde, oder wenn diese erwiesen, daß das Glaukom über einen längeren Zeitraum, etwa mehrere Jahre, sicher kompensiert war.

Häufig wurden Fälle zwar eine Zeitlang bei uns weiter nachbeobachtet, aber eben nicht so lange, um über die Dauer der medikamentösen Kompensation Rückschlüsse zuzulassen. So wis-

sen wir beispielsweise von 46 Glaukomaugen, daß sie mindestens ein halbes Jahr, von 53, daß sie sicherlich 1 Jahr und von weiteren 37 Fällen, daß sie wahrscheinlich mindestens 2 Jahre lang medikamentös kompensiert waren.

Von 156 Glaukomfällen besitzen wir ausreichende Unterlagen, um über die Dauer ihrer Kompensation etwas aussagen zu können. Die Fälle wurden nach dem Zeitpunkt ihrer Dekompensation in 4 Gruppen geordnet:

Gruppe A umfaßt die Fälle, welche bereits in den ersten Monaten nach der Entlassung aus der stationären Behandlung dekompensierten.

Bei den Fällen der Gruppe B wurde die Einstellung etwa nach Ablauf eines Jahres ungenügend,

bei denjenigen der Gruppe C ließ sich das Glaukom höchstens 2 bzw. 3 Jahre medikamentös beherrschen.

Die Gruppe D beinhaltet Fälle, welche mit Sicherheit über 3 Jahre kompensiert waren.

Die Dauer der Einstellung in Abhängigkeit von der gestellten Prognose zeigt Tabelle 10.

Es ergeben sich folgende Beziehungen zwischen der Kompensationsdauer und der gestellten Prognose:

Prognose "einstellbar": Diese Fälle weisen das günstigste Ergebnis hinsichtlich ihrer Kompensationsdauer auf. 54 Fälle

	Dauer der Kompensation				
	Gruppe A etwa 1/2 Jahr kompensiert	Gruppe B etwa 1 Jahr kompensiert	Gruppe C etwa 2 J. | 3 J. kompensiert		Gruppe D länger als 3 Jahre kompensiert
	Prognose: "einstellbar" (104 Fälle)				
weibl.	11	4	1	-	29
männl.	13	8	7	6	25
	24	12	8	6	54
	Prognose:"nicht einstellbar" (17 Fälle)				
weibl.	8	-	-	-	2
männl.	6	-	1	-	-
	14	-	1	-	2
	Prognose:"fraglich einstellbar" (35 Fälle)				
weibl.	10	3	2	-	9
männl.	4	1	1	1	4
	14	4	3	1	13

Tabelle 10: Dauer der Kompensation in Abhängigkeit von der Prognose.

blieben über 3 Jahre medikamentös kompensiert; bei 26 Fällen wurde die Kompensation im Laufe von etwa 1/2 - 3 Jahre nach der Einstellung unzureichend, und 25 Fälle dekompensierten in den auf die stationäre Einstellung folgenden Monaten.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist daran zu erinnern, daß die Zahl der in Gruppe A erfaßten Glaukome, die also kurze Zeit nach der Einstellung dekompensiert wieder zu uns kamen, im Verhältnis zu den Fällen der übrigen Gruppen besonders groß ist. Dies bedingt eine gewisse Verzerrung des Bildes, die es nicht erlaubt, etwa die Zahl der einzelnen Gruppen zu der Zahl der nachbeobachteten Glaukome der entsprechenden Prognose in Beziehung zu setzen. Es ist z.B. nicht angängig zu schließen, daß ein Viertel der "einstellbaren" Glaukome im ersten Halbjahr dekompensierte, während etwa die Hälfte über 3 Jahre eingestellt war. Die Zahlen der einzelnen Gruppen können nur bezogen werden auf die Gesamtzahl der Glaukome der jeweiligen Prognose.

Von den 630 Fällen der "einstellbaren" Glaukome waren auf die Dauer nicht kompensiert: 6,4 % (40) + 3,9 % (25) = 10,3 % (65).

Dieses Resultat kommt unter Mitwirkung eines Faktors zustande, auf welchen noch ausführlicher eingegangen werden wird, nämlich der Veränderung der Glaukomkrankheit hinsichtlich der spontanen Senkung im Laufe der Zeit bei einem Teil der Fälle.

Prognose "nicht einstellbar": Von den 77 Glaukomen, die sich trotz schlechter Prognose gut oder gerade eben ausreichend einstellen ließen, besitzen wir in 17 Fällen genügende Unterlagen über den weiteren Verlauf. Von ihnen dekompensierten 14 in den ersten Monaten nach der Einstellung. Werden die schon nach kurzer Zeit dekompensierten Fälle zu jenen dazugerechnet, bei denen der klinische Einstellversuch a priori negativ war, so ergibt sich folgendes Resultat: Von den insgesamt 236 Fällen konnten 67,3 % (159) stationär nicht eingestellt werden. Von weiteren 5,9 % (14) wurde bekannt, daß sie bereits innerhalb des ersten Halbjahres nach der Einstellung dekompensierten. Bei insgesamt 73,3 % (173) war es also unmöglich, den pathologisch erhöhten intraocularen Druck längere Zeit ausreichend zu senken. Diese

Zahl ist insofern eine Mindestzahl, als sie diejenigen Fälle nicht enthält, deren Behandlung woanders fortgesetzt wurde.

Wir wollen Tabelle 9 in der Weise modifizieren, daß alle kurz nach der Entlassung aus klinischer Beobachtung dekompensierten Fälle zu denen mit fehlgeschlagenem Einstellversuch hinzugerechnet werden (Tab.11).

	Gruppe I "höchstwahrscheinlich nicht einstellbar" 58			Gruppe II "wahrscheinlich nicht einstellbar" 178		
	kompens.	fragl.k.	nicht k.	kompens.	fragl.k.	nicht k.
weibl.	1	2	25	15	13	71
männl.	1	-	29	19	14	46
	2	2	54	34	27	117
	3,4%	3,4%	93,1%	19,1%	15,2%	65,7%

Tabelle 11: Ergebnis der Einstellung in den beiden Untergruppen der "nicht einstellbaren" Fälle, wobei zu den stationär nicht kompensierten Glaukomen die bald nach der Einstellung dekompensierten hinzugerechnet wurden.

Wie die Tabelle erkennen läßt, sind es in Gruppe I mindestens 93 % der Fälle, die sich nicht auf längere Zeit medikamentös kompensieren ließen. In Gruppe II beträgt dieser Prozentsatz 65,7 %.

Prognose "fraglich einstellbar": Von den 35 Glaukomen mit zweifelhafter Prognose und bekannter Einstellungsdauer dekompensierten 14 in den ersten Monaten nach der stationären Einstellung. Diese nur kurzfristig eingestellten Glaukome kommen zu denjeni-

gen hinzu, deren Einstellung schon stationär nicht gelang: 33,3 % (67) + 7,7 % (14) = 41,0 % (81). Das ist also der Prozentsatz der nicht oder nur kurze Zeit eingestellten Fälle bei der Prognose "fraglich einstellbar".

Hier ergibt sich ein Tatbestand, der die Entscheidung der Frage erlaubt, ob es sinnvoll wäre, die "fraglich einstellbaren" Glaukome mit den Fällen der Gruppe II ("wahrscheinlich nicht einstellbar") in eine Gruppe zusammenzufassen. Der wesentliche Unterschied liegt in der Quote der auf die Dauer nicht kompensierten Fälle. In der Gruppe II sind es 65,7 %, bei den Glaukomen mit der Voraussage "fraglich einstellbar" sehr viel weniger, nämlich 41,0 %. Es erscheint daher berechtigt, beide Gruppen gesondert zu führen.

Einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Fälle mit bekannter Kompensationsdauer in den Prognosegruppen, einerseits der "nicht" und "fraglich einstellbaren", andererseits der "einstellbaren"Fälle gibt noch einmal Tabelle 12.

	Prognose "nicht" + "fragl.einstellbar"	Prognose "einstellbar"
Gruppe A	28 = 53,8 %	24 = 23,1 %
Gruppe B + C	9 = 17,3 %	26 = 25,0 %
Gruppe D	15 = 28,9 %	54 = 51,9 %
	52 = 100 %	104 = 100 %

Tabelle 12: Kompensationsdauer in Abhängigkeit von der Prognose bei den beiden Prognosegruppen der "nicht" und "fraglich einstellbaren" und der "einstellbaren" Glaukome.

Wie aus der Tabelle deutlich wird, geht der Trend von einem größeren Prozentsatz bald nach der Einstellung dekompensierter Fälle bei den Glaukomen mit schlechter und zweifelhafter Prognose zu einem großen Anteil langfristig kompensierter Fälle bei den Glaukomen mit günstiger Prognose. Eine direkte Projektion dieser

Prozentzahlen auf das Gesamtzahlenmaterial ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

Die Abbildung 6 veranschaulicht in graphischer Darstellung die Verhältnisse der Tabelle 12. Das Verteilungsmuster der Kompensationsdauer in den beiden gebildeten Prognosegruppen ist dabei signifikant verschieden.

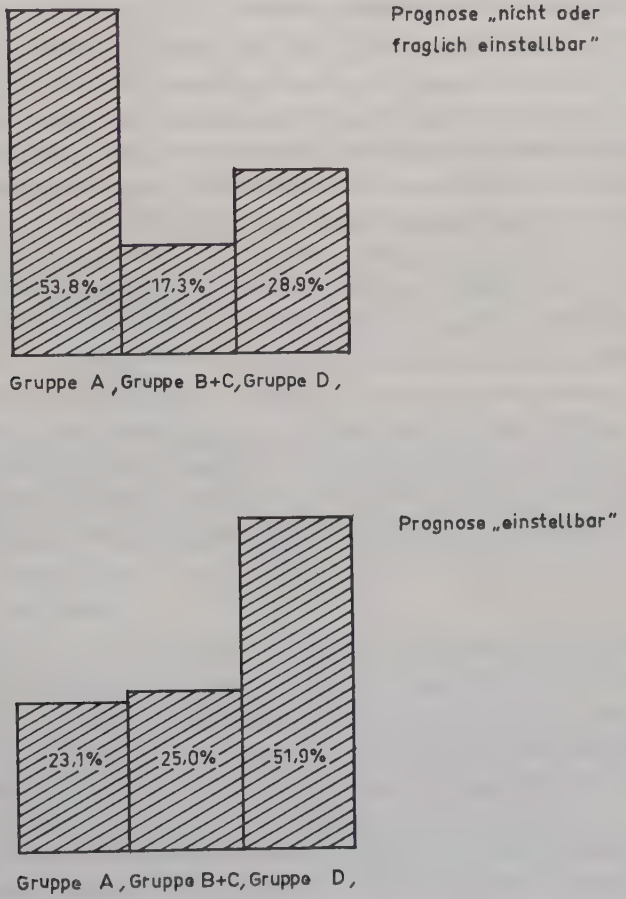


Abb. 6: Graphische Darstellung des Verteilungsmusters der Kompensationsdauer in den beiden Prognosegruppen

Es gibt einen Umstand, welcher im Einzelfall die Vorhersage der Dauer der medikamentösen Einstellbarkeit unmöglich macht, und das ist die mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz zur Veränderung des Krankheitsbildes hinsichtlich der Drucklage und des Kriteriums der spontanen Senkung im Laufe der Zeit; ein Entwicklungsverlauf, der nicht vorhersehbar ist.

Wir müssen ja bedenken, daß unsere Behandlung mit drucksenkenden Mitteln rein symptomatisch wirkt und daher die Grundkrankheit nicht beseitigen kann.

Die Dauer der Einstellbarkeit ist also auch abhängig von der individuellen Entwicklung der Glaukomkrankheit. Ein Glaukomauge, welches zu einem best. Zeitpunkt eine gute Befähigung zur spontanen Drucksenkung aufwies und sich entsprechend gut einstellen ließ, kann diese Fähigkeit nach Monaten oder Jahren einbüßen und dann medikamentös nicht mehr kompensierbar sein. Und zwar ist eine solche Wendung zum Schlechteren und - seltener - auch zum Besseren möglich. Dies ergibt sich auch aus einer Analyse des Verlaufs mehrmals stationär beobachteter Fälle.

Solche Beobachtungen über mehrere stationäre Aufenthalte liegen in 112 Fällen vor. In 66 = 58,9 % blieb das Glaukom in Bezug auf das Kriterium der spontanen Senkung stationär; in 30 Fällen = 26,8 % trat eine deutliche Verschlechterung und in 16 Fällen = 14,3 % eine Besserung der Einstellbarkeit ein.

C. Gültigkeit der Prognose für die Behandlung mit Miotica und für die kombinierte Mioticum-Diamox-Behandlung

Es soll hier untersucht werden, ob die Voraussage der Einstellbarkeit auch bei zusätzlicher Gabe von Diamox zum Mioticum Gültigkeit besitzt.

Bei den 1067 ausgewerteten Glaukomfällen bestand in dem größten Teil der Fälle die Therapie in der Verabreichung von Miotica: 83,2 % (888 Fälle). Diamox allein wurde nur in 4,8 % (51 Fällen) und in Kombination mit einem Mioticum in 12,0 % (128 Fällen) gegeben.

Die Zahl der ausschließlich mit Diamox behandelten Fälle ist im Verhältnis zu den übrigen Anteilsätzen zu klein, um eine Auswertung zuzulassen. Diese Fälle wurden deshalb ausgeklammert.

Aus den Tabellen 4 - 6 kann errechnet werden, daß bei 60,8 % (540 Fällen) der ausschließlich mit einem Mioticum behandelten Fälle stationär eine gute Einstellung gelang. Bei 18,9 % (168 Fällen) war sie gerade eben ausreichend, und bei einem Prozentsatz von 20,3 % (180 Fällen) wurde keine Kompensation erreicht.

Dieses Verhältnis der kompensierten zu den nicht kompensierten Fällen ist für die Kombination Mioticum und Diamox ungünstiger. Hier ließ sich nur in 34,4 % (45 Fällen) eine gute Kompensation erreichen; in 22,7 % (28 Fällen) war die Einstellung eben gerade ausreichend und in 43,3 % (55 Fällen) ganz unzureichend.

Die Ursache für den scheinbar schlechteren Erfolg der Kombinationsbehandlung liegt darin, daß vornehmlich diejenigen Glaukomkranken zusätzlich Diamox erhielten, deren Glaukom bei der medikamentösen Einstellung mit einem Mioticum Schwierigkeiten machte. Um eine Beurteilung der Erfolge bei der medikamentösen Einstellung in den beiden Therapiegruppen zu ermöglichen, ist es notwendig, diese zur Einstellbereitschaft der betreffenden Glaukomfälle in Relation zu bringen. Einen solchen Maßstab für die Einstellungsbereitschaft bietet nun das

HAGER'sche Kriterium bzw. die mit Hilfe dieses Kriteriums gestellte Prognose.

Tatsächlich stehen Ergebnis der Einstellung und Voraussage in den beiden Therapiegruppen in einer ziemlich genauen Relation zueinander. Dem hohen Prozentsatz an "eingestellten" Fällen in der Mioticum-Gruppe entspricht ein fast ebenso hoher Anteil an Fällen mit der Prognose "einstellbar". In der Mioticum-Diamox-Gruppe trifft dies für den kleineren Prozentsatz "eingestellter" Fälle ebenso zu (Tabelle 13 und Abbildung 7).

Therapie: Mioticum 888		Therapie: Mioticum + Diamox 128	
Prognose	Kompensation	Prognose	Kompensation
"einstellbar" 582 = 65,5%	"kompensiert" 540 = 60,8%	"einstellbar" 34 = 26,6%	"kompensiert" 44 = 34,4%
"fragl.einst." 156 = 17,6%	"fragl.kompens." 168 = 18,9%	"fragl.einst." 33 = 25,8%	"fragl.kompens." 29 = 22,7%
"nicht einst." 150 = 16,9%	"nicht kompens." 180 = 20,3%	"nicht einst." 61 = 47,7%	"nicht kompens." 55 = 43,0%

Tabelle 13: Vergleich der Prognose mit dem Ergebnis des stationären Einstellversuchs in den beiden Therapiegruppen

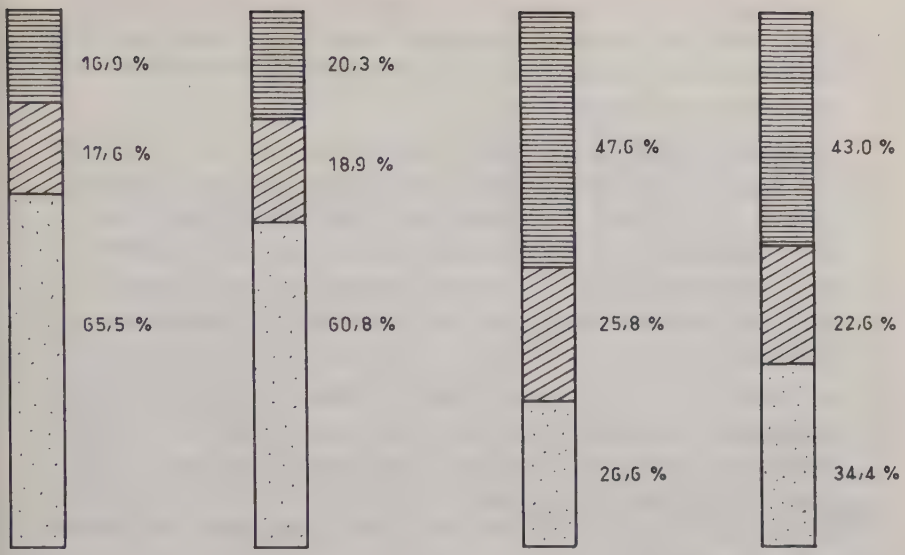


Abbildung 7: Vergleich der Prognose mit dem Ergebnis des stationären Einstellversuchs in den beiden Therapiegruppen x)

Bei den nur mit einem Mioticum behandelten Fällen lautete die prognotische Aussage nach dem Kriterium der spontanen Senkung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, d.h. in 65,5 % "einstellbar". Die stationäre Einstellung gelang in 60,8 %. Es hatten also etwas mehr Fälle eine günstige Voraussage, als mit einem Mioticum allein eingestellt werden konnten. Bei den Glaukomfällen, die mit Mioticum und Diamox behandelt wurden, ist es genau umgekehrt. Hier überwiegt die Zahl der Fälle, bei denen eine Kompensation gelang (34,4 %) die Zahl derjenigen Fälle, für die eine gute Prognose gestellt werden konnte (26,6 %). Die Differenzen sind aber in beiden Gruppen nicht signifikant.

Man könnte aus einer solchen Gegenüberstellung schließen, daß

x) „kompensiert" „fraglich kompensiert" „nicht kompensiert"

das Ergebnis der medikamentösen Einstellung durch zusätzliche Gabe von Diamox zwar nicht wesentlich, aber immerhin doch in einem gewissen Umfang deutlich verbessert werden kann.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob der durch die zusätzliche Verabreichung von Diamox erzielte Gewinn auch in der Folgezeit Bestand hat; bzw. ob für die Dauer der Einstellung Unterschiede in den beiden Therapiegruppen festzustellen sind. Leider ist die Zahl der auswertbaren Nachbeobachtungen bei den Mioticum-Diamox-Fällen etwas klein.

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, wie sich die beiden Therapiegruppen bezüglich der Dauer der Kompensation verhalten. Während in der Mioticum-Gruppe ein großer Teil der Fälle über drei Jahre kompensiert blieb, bilden in der Vergleichsgruppe die bald nach der Einstellung dekompensierten Fälle den größten Anteil.

Tabelle 15 gibt einen Vergleich einmal der im stationären Einstellungsversuch nicht eingestellten und der im ersten halben Jahr nach der Einstellung bereits dekompensierten Fälle in den beiden Therapiegruppen. Es fällt hier auf, daß bei den Fällen mit guter Prognose zwischen den in den beiden Vergleichsgruppen im Einstellversuch nicht kompensierten Fällen eine große Differenz besteht. Während in der Mioticumgruppe der stationäre Einstellungsversuch nur in 4,6 % erfolglos war, betrug der entsprechende Prozentsatz in der Vergleichsgruppe 23,5 %. Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses sollte man sich noch einmal vergegenwärtigen, daß es ja vor allem schwer einstellbare Fälle waren, die zusätzlich Diamox erhielten. Dagegen ist das Ergebnis des Einstellversuchs bei den Fällen mit schlechter und fraglicher Voraussage in der Mioticum-Diamox-Gruppe im Vergleich zu der Mioticum-Gruppe nicht schlechter, vielleicht eher sogar etwas besser.

Prognose	Dauer der Einstellung Gruppe A 1/2 Jahr	Gruppe B+C 3 Jahre	Gruppe D 3 Jahre
	Therapie : Mioticum 129		
"einstellbar"	22	21	54
"fraglich einstellbar"	10	6	4
"nicht einstellbar"	8	2	2
	40	29	60
	Therapie : Mioticum + Diamox 25		
"einstellbar"	3	3	2
"fraglich einstellbar"	5	1	2
"nicht einstellbar"	8	1	0
	16	5	4

Tabelle 14: Dauer der Einstellung in den beiden Therapiegruppen

	Th. : Mioticum 888			Th.: Mioticum+Diamox 128		
	Prognose: "einstellbar"					
	582			34		
im Einstellversuch "nicht kompensiert"	27	=	4,6 %	8	=	23,5%
im ersten Halbjahr nach d.Einstellung dekompensiert	22	=	3,8 %	3	=	8,9%
auf die Dauer nicht kompensiert mindest.	49	=	8,4 %	11	=	32,4%
	Prognose: "nicht einstellbar"					
	150			61		
im Einstellversuch "nicht kompensiert"	99	=	66,0 %	38	=	62,3%
im ersten Halbjahr nach d.Einstellung dekompensiert	8	=	5,3 %	8	=	13,1%
auf die Dauer nicht kompensiert mindest.	107	=	71,3 %	46	=	75,4%
	Prognose: "fraglich einstellbar"					
	156			33		
im Einstellversuch "nicht kompensiert"	54	=	34,6 %	9	=	27,3%
im ersten Halbjahr nach d.Einstellung dekompensiert	10	=	6,4 %	5	=	15,1%
auf die Dauer nicht kompensiert mindest.	64	=	41,0 %	14	=	42,4%

Tabelle 15: Die im Einstellversuch "nicht kompensierten", die im ersten Halbjahr nach der Einstellung dekompensierten, d.h. die auf die Dauer nicht kompensierten Fälle in den beiden Therapiegruppen.

Der Prozentsatz der im ersten Halbjahr nach der Einstellung schon dekompensierten Fälle ist in der Mioticum-Diamox-Gruppe aber dann in allen drei Prognosegruppen doppelt bis dreifach so groß wie derjenige bei den Fällen der Mioticum-Gruppe. Die Einstellung der mit zusätzlich Diamox behandelten Fälle wird also häufig schon sehr bald insuffizient, so daß die Vermutung nahe liegt, daß die Wirkung des Diamox im Laufe der Zeit sich abschwächt.

Wenn man nun die stationär primär nicht eingestellten zuzüglich der bereits nach kurzer Zeit dekompensierten Fälle der beiden Therapiegruppen miteinander vergleicht, so erkennt man, daß eine nennenswerte Differenz im Behandlungsresultat bei den Fällen mit fraglicher und schlechter Prognose nicht mehr besteht. Bei den "einstellbaren" Glaukomen liegt der Prozentsatz der auf die Dauer nicht kompensierten Fälle in der Mioticum-Diamox-Gruppe erheblich höher als in der Mioticum-Gruppe.

Von allen Glaukomen, die trotz schlechter Prognose mit einem Mioticum und Diamox gut oder eben ausreichend eingestellt werden konnten (23) dekompensierten 8 im ersten Halbjahr nach der Einstellung. Der entsprechende Anteil beträgt für die nur mit einem Mioticum behandelten Fälle 8 von 51.

Diese Ergebnisse lassen den Wert einer zusätzlichen Diamoxmedikation für die Dauerbehandlung des Glaukoms in vielen Fällen fragwürdig erscheinen.

III. Die Prognose aus den Druckmaxima der Leerkurve

Wir wollen an dieser Stelle untersuchen, wieweit es möglich ist, aus den höchsten Druckwerten während der Leertage auf die Einstellbarkeit des Glaukoms zu schließen.

Zwei Abbildungen sollen die dabei gefundenen Verhältnisse zur Anschauung bringen.

Die Abbildung 8 zeigt das Ergebnis der klinischen Einstellversuche in Abhängigkeit von den Höchstwerten der Leerkurve. Auf der Abszisse wurden die Druckwerte in Fünfergruppen aufgetragen. Auf der Ordinate ist die absolute Anzahl der zu den Fünfergruppen gehörenden Fälle abzulesen. Dabei wurde immer die Summe der Fälle gebildet, die ihre Druckmaxima in einem Bereich von 5 mm Hg hatten. Die angegebenen Druckwerte beziehen sich sämtlich auf die Eichtabelle von 1955.

Es imponiert zunächst der hohe Anteil gut einstellbarer Fälle, die ihre Maxima bei 28 - 32 mm Hg haben. An derselben Stelle haben jedoch auch die "fraglich eingestellten" Glaukome ihren höchsten Gipfel. Von denjenigen Fällen, die bei 33 - 37 mm Hg ihr Tensionsmaximum haben, ist bereits ein erheblicher Teil "nicht eingestellt". Aus dieser Abbildung wird ersichtlich, daß bei ansteigenden Tensionsmaxima die Zahl der "eingestellten" Glaukome stark abfällt, wogegen die "nicht kompensierten" immer mehr zunehmen.

Die nächste Abbildung (Abb. 9) macht diesen Zusammenhang noch deutlicher. Hier wurden Dreiergruppen gebildet, d.h., es wurden die Fälle, die zu jeweils 3 zusammenliegenden Druckwerten gehören, in einer Gruppe zusammengefaßt. Von den sich bei diesem Vorgehen ergebenden Summen wurde dann der Prozentanteil der "kompensierten", der "fraglich kompensierten" und "nicht kompensierten" Fälle errechnet.

Diese Abbildung zeigt also das Zahlenverhältnis der "eingestellten" und "fraglich eingestellten" zu den "nicht eingestellten" Fällen bei den verschiedenen spontanen Höchstdruckwerten. Es ist deutlich erkennbar, daß sich mit ansteigenden Höchstdruckwerten das Verhältnis von "kompensierten" zu "nicht kompensierten" Glaukomen zugunsten der letzteren verschiebt. Diese Regel hat also sicher Gültigkeit.

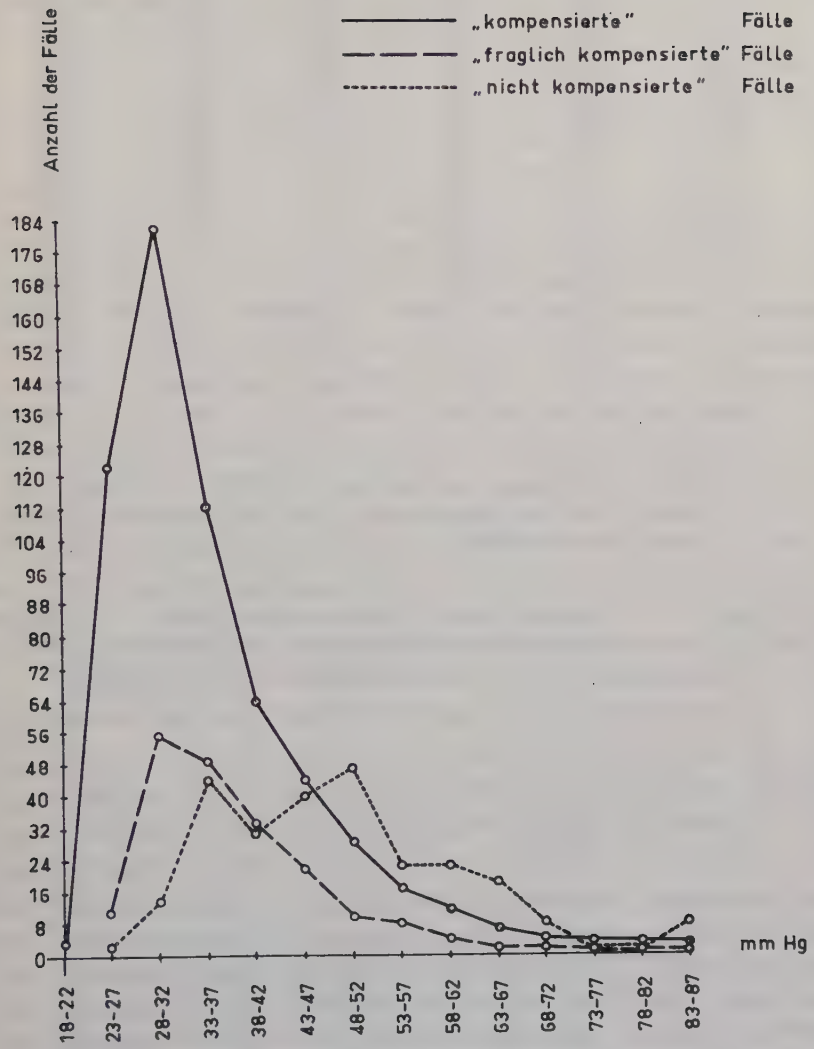


Abb. 8 Ergebnis der klinischen Einstellversuche in Abhängigkeit von den Höchstwerten der Leerkurve

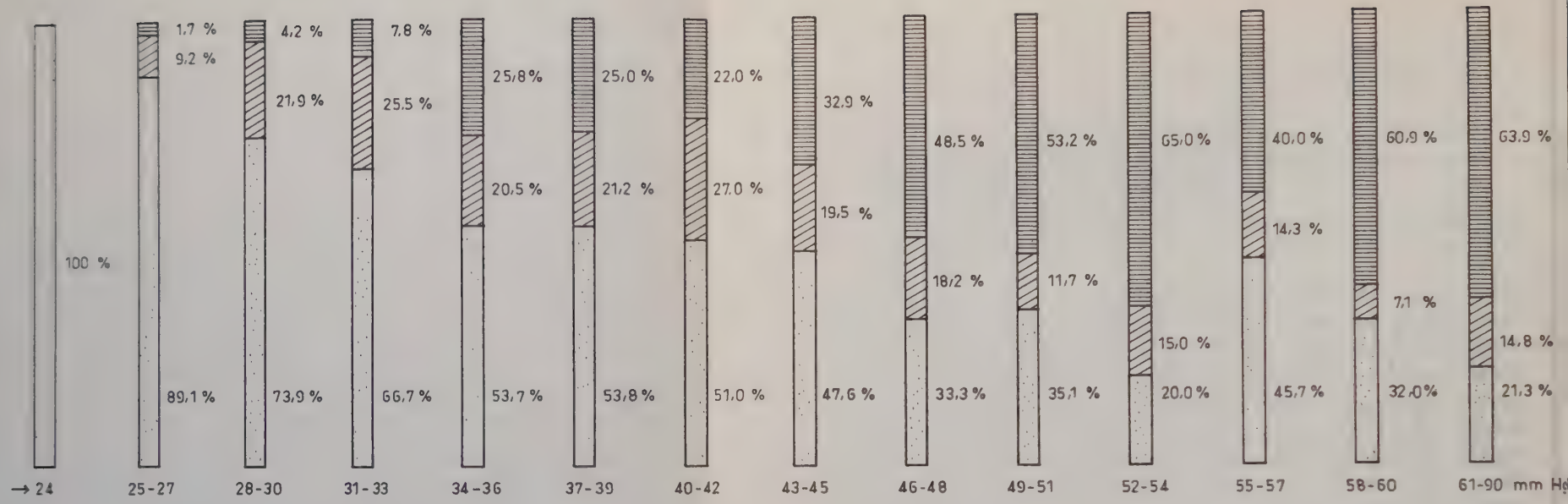


Abb. 9 Prozentsatz der jeweils "kompensierten", "fraglich" und "nicht kompensierten" Fälle bei den verschiedenen Tensionsmaxima

Tensionsmaxima bei mm Hg	Zahl der Fälle und ihr jeweiliger prozentualer Anteil bei der Prognose: "einstellbar"	"fraglich einst."	"nicht einstellbar"	insgesamt
- 24	20 = 100,0 %			20
25 - 27	107 = 89,2 %	11 = 9,2 %	2 = 1,7 %	120
28 - 30	105 = 73,9 %	31 = 21,8 %	6 = 4,2 %	142
31 - 33	94 = 66,7 %	36 = 25,5 %	11 = 7,8 %	141
34 - 36	81 = 53,6 %	31 = 20,5 %	39 = 25,8 %	151
37 - 39	28 = 53,8 %	11 = 21,2 %	13 = 25,0 %	52
40 - 42	51 = 51,0 %	27 = 27,0 %	22 = 22,0 %	100
43 - 45	39 = 47,6 %	16 = 19,5 %	27 = 32,9 %	82
46 - 48	11 = 33,3 %	6 = 18,2 %	16 = 48,5 %	33
49 - 51	27 = 35,1 %	9 = 11,7 %	41 = 53,3 %	77
52 - 54	4 = 20,0 %	3 = 15,0 %	13 = 65,0 %	20
55 - 57	16 = 45,7 %	5 = 14,3 %	14 = 40,0 %	35
58 - 60	9 = 32,2 %	2 = 7,2 %	17 = 60,9 %	28
61 - 90	13 = 21,3 %	9 = 14,8 %	39 = 63,9 %	61
				1062

Aufstellung zu Abb. 9

Eine solche Regel kann aber nicht unbedingt mit der prognostischen Aussage, wie sie mit Hilfe des HAGER'schen Kriteriums möglich ist, gleichgesetzt werden. Denn diese erlaubt es ja mit größerer Wahrscheinlichkeit vorauszusagen, wie sich in einem individuellen Fall ein Glaukom bei der medikamentösen Einstellung verhalten wird. Eine solche eindeutigere Prognose läßt sich - allerdings in geringerem Umfang - auch teilweise aus den Druckmaxima stellen.

Eine Situation, die eine genauere Aussage erlaubt, ist einmal im Bereich der niederen Tensionsmaxima gegeben. Hier, im Bereich bis 33 mm Hg haben wir 100 - 92,2 % "fraglich" oder gut eingestellter Fälle, wogegen nur maximal 7,8 % medikamentös nicht eingestellt werden konnte. Ein ähnliches Verhalten- aber jetzt genau umgekehrt - ist bei den oberen Extremwerten gegeben. Von den Glaukomen, die bei 58 - 60 mm Hg ihre Tensionsmaxima haben, sind 60,9 %, und von denen, deren Höchstwerte noch darüber liegen, 63,9 % "nicht eingestellt". Im Vergleich zu diesem Ergebnis traf in der Gesamtgruppe der nach dem HAGER'schen Kriterium "nicht einstellbaren" Fälle die Prognose in 67,3 % zu. Es bestanden dann aber noch weitere Differenzierungsmöglichkeiten, indem diejenigen Fälle herausgefunden werden konnten, bei denen mit annähernd 90 %iger Wahrscheinlichkeit der erhöhte Druck durch Medikamente nicht mehr ausreichend gesenkt werden kann.

In dem Druckbereich von 34 - 57 mm Hg ist die Stellung einer Prognose nach diesen Tensionsmaxima nicht möglich. Bei diesen Glaukomen wäre es aber gerade besonders interessant, etwas über ihre wahrscheinliche Einstellbarkeit zu wissen.

Aus den spotanen Höchstdruckwerten kann in insgesamt 512 von 1062 Fällen = 48,2 % eine genauere Prognose gestellt werden. Die Aussagemöglichkeit beschränkt sich dabei einerseits auf Fälle mit niedrigen, andererseits auf Fälle mit sehr hoch liegenden Tensionsmaxima. Im Vergleich dazu beträgt der Prozentsatz der Fälle, bei denen mit Hilfe des Senkungskriteriums eine prognostische Aussage möglich ist, 81,8 %.

IV. Zur Frage der Arzneimittelgewöhnung bei den Miotica

Bei der Dauerbehandlung des Glaukoms mit Miotica läßt sich immer wieder einmal beobachten, daß die Wirkung eines Mioticums, mit welchem vorher eine einwandfreie Kompensation erzielt werden konnte, nach mehr oder weniger langer Behandlungsdauer unzureichend wird, und sich mit einem anderen Mioticum eine erneute Einstellung erreichen läßt. Für diesen Vorgang gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Es ist möglich, daß das Mioticum im Laufe der Zeit einen Wirkungsverlust erfährt im Sinne einer Gewöhnung.

2. Es ist weiterhin denkbar, daß sich die Grunderkrankung ändert und zwar hinsichtlich ihrer Reaktion auf Miotica.

Diese Fragestellung wurde von HAGER bereits in seiner Monographie "Die Behandlung des Glaukoms mit Miotica" aufgeworfen.

In unserem Krankengut konnte die Situation, daß ein Glaukom unter einem Mioticum zunächst gut kompensiert war, später darunter dekompensierte und dann erneut unter einem anderen Mioticum eingestellt werden konnte, in 13 Fällen beobachtet werden (Tab.16).

Dauer der ersten Einstellung	Erst-einstellung	Zweit-einstellung	Prognose bei der ersten/zweiten Einstellung	
1 Jahr 4 Mon.	Pilokarp.	Prostigm.	"einst."	-"einstl."
3 Jahre	Pilokarp.	DFP-Prostigm.S.	"	"
5 Jahre	Prostigm.	(Pilok.)-DFP	"	"
3 1/2 Jahre	Prostigm.	Mischtropfen	"	"
3 Jahre	Prostigm.	Tosmilen	"einst."	-"fragl."
3 Jahre	Prostigm.	Mischtropfen	"fragl."	-"fragl."
3 Jahre 8 Mon.	Prostigm.	Mintacol	"einst."	-"einst."
9 Monate	Prostigm.	DFP	"	"
4 Jahre 7 Mon.	Eserin	Prostigm.	"	"
4 Jahre 7 Mon.	Eserin	Prostigm.	"	"
2 Jahre	Mintacol	Prostigm.	"fragl."	-"fragl."
4 Jahre 3 Mon.	Mintacol	Mischtropfen	"einst."	-"einst."
4 Jahre 3 Mon.	Mintacol	Mischtropfen	"	"

Tab.16: Gegenüberstellung von alter und neuer Einstellung bei Fällen, die unter dem erstgenannten Mioticum sicher kompensiert waren, deren Einstellung dann unzureichend wurde, und die sich unter einem anderen Mioticum erneut einstellen ließen.

Es interessiert dabei die Frage, ob sich in diesen Fällen die Änderung der medikamentösen Beeinflußbarkeit in einer Änderung des Kriteriums der spontanen Senkung dokumentiert. Wie aus der Tabelle ersichtlich, war in 12 von 13 Fällen das Senkungskriterium bei der späteren stationären Beobachtung gegenüber der ersten unverändert; nur in einem Fall wurde bei der zweiten stationären Einstellung eine andere Prognose gestellt.

Betrachtet man die Reihe der Miotica, bei denen es im Laufe der Zeit zu einer unzureichenden Wirkung kam, so fällt auf, daß - wie auch HAGER schon feststellte - besonders häufig das Prostigmin durch ein anderes Mioticum ersetzt werden mußte, obwohl dieses in unserem Krankengut im Vergleich zum Pilokarpin wesentlich seltener zur Dauereinstellung verwendet wurde. Diese Feststellung stimmt mit der klinischen Erfahrung überein, daß die Einstellung mit Prostigmin häufig nach kurzer Zeit unzureichend wird (HAGER).

Weiterhin ist auffallend, daß kein Fall zu beobachten war, der nach einer vorausgehenden DFP-Behandlung später durch ein anderes Mioticum zu kompensieren war. Ebenso konnte nach Versagen anderer pharmakologisch stärkerer Mittel kein Fall erneut durch Pilokarpin eingestellt werden.

Gegen die Ansicht, daß es eine echte Gewöhnung an Miotica gibt, sprechen folgende Beobachtungen und Gründe:

1. Ausgleich des Wirkungsverlustes durch Erhöhung der Konzentration und der Tropfengabe: Es hat sich immer wieder gezeigt, daß ein dekompensiertes Glaukomauge durch Steigerung der Konzentration und Tropfengabe des gleichen Mioticums nicht mehr eingestellt werden konnte (HAGER). Für die Gewöhnung ist aber charakteristisch, daß der Wirkungsverlust durch eine Steigerung der Dosierung ausgeglichen werden kann.

2. Regelmäßigkeit des Wirkungsverlustes: Weiterhin gehört zum Begriff der Gewöhnung, daß diese bei dem betreffenden Pharmakon mit großer Regelmäßigkeit zu beobachten ist. Das

ist bei den Miotica aber nicht der Fall, denn meistens läßt sich ein gut eingestelltes Glaukom über Jahre mit ein und demselben Mioticum kompensieren, sofern dieses vom Patienten regelmäßig mit der notwendig gefundenen Dosierung angewendet wird.

Wir möchten somit annehmen, daß bei Glaukomen, deren Einstellung unter einem Mioticum insuffizient geworden ist, die sich aber mit einem anderen Mioticum erneut kompensieren lassen, eine Änderung der Reaktionsbereitschaft des glaukomatös erkrankten Auges auf drucksenkende Mittel eingetreten ist.

V. Zusammenfassung

Wir hatten uns die Aufgabe gestellt, anhand eines größeren Krankengutes die Gültigkeit des von HAGER gefundenen prognostischen Kriteriums der spontanen Senkungsfähigkeit des Augendrucks auf die medikamentöse Einstellbarkeit des Glaukoms nachzuprüfen.

Dieses Kriterium ergibt sich aus der sog. Leerkurve, die drei Tage lang bei 7maliger Messung über 24 st den spontanen Druckverlauf aufzeigt. Nach HAGER besteht zwischen der Fähigkeit des Glaukomauges, den intraocularen Druck innerhalb von jeweils 24 st vorübergehend auf normale Werte zu senken, und der Kompensierbarkeit des Glaukoms durch Medikamente eine enge Abhängigkeit.

Die HAGER'sche Regel bezieht sich auf alle Glaukomformen mit Ausnahme von akuten Glaukomfällen.

Das Krankengut - 1067 Druckkurven und Krankenaufzeichnungen von insgesamt 558 Patienten (weibl. 286 und männlich 272) umfaßt daher alle Glaukomformen mit Ausnahme der akuten primären und sekundären Glaukome.

Bei der Stellung der Prognose wurden folgende Regeln angewandt:
"Einstellbar" war ein Glaukom, wenn seine tiefsten spontanen Druckwerte innerhalb von 24 st regelmäßig mindestens 2 mm Hg unter der in der Eichtabelle festgelegten oberen Normgrenze lagen.

"Fraglich einstellbar" bezeichnete eine Grenzsituation. Sie war bei all denjenigen Fällen gegeben, deren tiefste Druckwerte im Laufe von 24 st 1 mm Hg über bis 1 mm Hg unter der Normgrenze lagen. Außerdem wurden hierzu die Fälle gerechnet, deren Druckabfall zwar in den Normbereich ging, aber nicht mit der geforderten Regelmäßigkeit in einem 24 Stundenrhythmus erfolgte.

Alle übrigen Fälle, deren Tiefstwerte also teilweise oder

ganz über der in der Eichtabelle festgelegten oberen Normgrenze lagen, galten als "nicht einstellbar".
In dieser letzten Gruppe wurde folgende weitere Differenzierung durchgeführt:

"Höchstwahrscheinlich nicht einstellbar": sämtliche Druckwerte lagen mindestens 2 mm Hg über der oberen Normgrenze der Eichtabelle.
"Wahrscheinlich nicht einstellbar": hierbei lagen die tiefsten Druckwerte vereinzelt noch im Normbereich.

Bei der Auswertung des Einstellungsversuchs haben wir uns auf genaue Richtlinien festgelegt.

Zwischen der Voraussage nach dem HAGER'schen Senkungskriterium und der tatsächlichen medikamentösen Einstellbarkeit der Glaukome im stationären Einstellungsversuch wurden folgende Beziehungen gefunden:

Prognose "einstellbar": Die Voraussage fand in rund 94 % der Fälle ihre Bestätigung durch gute oder gerade noch ausreichende Kompensation im stationären Einstellungsversuch. Um dem Einwand zu begegnen, in diesem Krankengut sei ein größeres Kontingent von Glaukomen niederer Drucklage enthalten, wurden die Fälle mit niedriger Drucklage in einer zweiten Auswertung weggelassen. Auch bei dieser Aufstellung konnte in 92 % eine gute oder hinlängliche Kompensation erzielt werden.

Prognose "fraglich einstellbar": Diese Fälle lassen sich nicht auf eine bestimmte Prognose festlegen. Ein Drittel der Fälle konnte gut, ein weiteres Drittel gerade noch ausreichend und das restliche Drittel nicht mehr eingestellt werden.

Prognose "nicht einstellbar": Die Voraussage traf in 67,3 % der Fälle zu, das bedeutet, daß der stationäre Einstellversuch in diesem Prozentsatz nicht gelang. In 16,5 % war trotz der schlechten Prognose eine gute und in 16,1 % eine gerade ausreichende Kompensation möglich.

Da es in diesen Fällen mit schlechter Voraussage um die Entscheidung geht, ob eine Operation unbedingt notwendig ist, oder ob die medikamentöse Behandlung noch Aussicht auf Erfolg hat, schien es wünschenswert, eine noch differenziertere Aussagemöglichkeit zu haben. Aus diesem Grunde haben wir die schon erwähnte Unterteilung dieser Gruppe in zwei Untergruppen vorgenommen.

Die Fälle mit der Prognose "höchstwahrscheinlich nicht einstellbar" wiesen das eindeutigste Ergebnis auf: der stationäre Einstellungsversuch mißlang tatsächlich in 87,9 % der Fälle.

Bei den Fällen mit der Prognose "wahrscheinlich nicht einstellbar" konnten 59,6 % medikamentös nicht kompensiert werden, während in 20,8 % immerhin noch eine gute und in 19,7 % eine fragliche Einstellung erreicht werden konnte.

Wir konnten also nachweisen, daß das Kriterium der spontanen Senkungsfähigkeit einen sehr verläßlichen Hinweis auf das voraussichtliche Verhalten des Glaukoms bei der medikamentösen Einstellung gibt.

Außer der Abhängigkeit des Ergebnisses des stationären Einstellversuchs von der nach dem HAGER'schen Kriterium gestellten Prognose wurde auch untersucht, ob und inwieweit das prognostische Kriterium für die Langzeitbeobachtung des Glaukoms Gültigkeit hat. Über die Dauer der medikamentösen Einstellung und deren Abhängigkeit von der Prognose konnten wir bei 156 Fällen eine eindeutige Aussage machen. Folgende Beziehungen ließen sich dabei feststellen:

"Prognose "einstellbar": von den nachbeobachteten Fällen waren der größte Teil über den Zeitraum von drei Jahren nach der stationären Einstellung noch kompensiert. Bei einem kleineren Anteil erfolgte die Dekompensation schon in den ersten Monaten nach der Einstellung. Von den insgesamt 630 Fällen mit günstiger Prognose ließen sich -

ohne Berücksichtigung der spontanen Drucklage - 6,4 % stationär nicht einstellen. Wird der Anteil der von uns erfaßten nur sehr kurzfristig kompensierten Fälle dazugerechnet, so ergibt sich ein Prozentsatz von (6,4 % + 3,9 % ≙) mindestens 10,3 % auf die Dauer nicht kompensierter Fälle.

Prognose "fraglich einstellbar": Bei den Glaukomen dieser Gruppe dekompensierte schon ein erheblich größerer Teil als bei den erstgenannten kurze Zeit nach der Einstellung, während der Anteil der länger als drei Jahre gut eingestellten Fälle etwas geringer ist. Der Prozentsatz der stationär nicht und der nur kurzfristig eingestellten, also der auf die Dauer nicht kompensierten Fälle beträgt bezogen auf die Gesamtzahl der Glaukome mit fraglicher Prognose mindestens 41,0 %.

Prognose "nicht einstellbar": Von den insgesamt 77 Fällen, die sich trotz schlechter Prognose im klinischen Einstellungsversuch gut oder gerade hinreichend einstellen ließen, konnten 17 nachbeobachtet werden. Davon dekompensierten 14 bereits kurze Zeit nach der Einstellung. Damit erhöht sich in dieser Gruppe der Prozentsatz der auf die Dauer nicht kompensierten Fälle von der Gesamtzahl der Glaukome mit der Prognose "nicht einstellbar" auf mindestens 73,3 %.

In den gebildeten Untergruppen betragen die analogen Anteilsätze:

Prognose "höchstwahrscheinlich nicht einstellbar": 93,1 %
Prognose "wahrscheinlich nicht einstellbar": 65,7 %

Bei der Gruppe der "höchstwahrscheinlich nicht einstellbaren" Glaukome kann also mit großer Sicherheit vorausgesagt werden, daß eine drucksenkende Operation notwendig sein wird. Damit wird die Indikationsstellung für die drucksenkende Operation wesentlich präziser und für den behandelnden Arzt somit der so verantwortungsschwere Entschluß zur Operation in diesen Fällen erleichtert.

Es wurden dann die Ergebnisse der Behandlung mit einem Mioticum und der kombinierten Mioticum-Diamox-Behandlung und ihre Beziehung zur Prognose nach dem Senkungskriterium betrachtet. In der Mioticum-Gruppe entspricht dem hohen Prozentsatz "kompensierter" Fälle ein ebenso großer mit der Prognose "einstellbar". In der Mioticum-Diamox-Gruppe ist der Prozentsatz der Fälle, die stationär eingestellt werden konnten, viel kleiner. In der gleichen Größenordnung liegt hier aber auch der Prozentsatz der Fälle mit günstiger Prognose. Die Prognose nach dem HAGER'schen Kriterium hat somit auch Gültigkeit für die Fälle mit kombinierter Mioticum-Diamox-Behandlung.

Bei der Untersuchung der Einstellungsdauer in den beiden Therapiegruppen zeigte sich, daß die Mioticum-Diamox-Fälle viel häufiger nach nur kurzfristiger Einstellung dekompensieren als die Mioticum-Fälle. Der Prozentsatz der Fälle, deren Einstellung bald nach Entlassung wieder insuffizient wurde, war in den einzelnen Prognosegruppen, berechnet auf die Gesamtzahl der Fälle, bei den Mioticum-Diamox-Fällen ca. 2 - 3 mal größer als bei den Mioticum-Fällen.

Wurden die schon stationär nicht eingestellten Glaukome mit den schon bald nach der Einstellung dekompensierten in eine Gruppe zusammengefaßt, so war dieser Prozentsatz bei den Fällen mit der Prognose "nicht" und "fraglich einstellbar" in beiden Therapiegruppen etwa gleich groß. Bei den Fällen mit der Prognose "einstellbar" lag er in der Mioticum-Diamox-Gruppe aber erheblich höher als in der Mioticum-Gruppe.

Von allen Glaukomen, die trotz schlechter Prognose im klinischen Einstellversuch gut oder ausreichend eingestellt werden konnten, dekompensierte bei den Mioticum-Diamox-Fällen ein erheblicher Teil, nämlich 8 von 23, bereits kurze Zeit nach der Einstellung. Bei den Mioticum-Fällen betrug der entsprechende Anteil 8 von 51.

Alle diese Ergebnisse lassen den Wert der zusätzlichen Diamox-Medikation für die Dauerbehandlung des Glaukoms fragwürdig erscheinen.

Vielfach werden zur Stellung der Operationsindikation beim Glaukom die spontan erreichten Druckmaxima herangezogen und die Vornahme einer drucksenkenden Operation umso mehr als gerechtfertigt angesehen, je höher die Höchstdruckwerte liegen. Wir haben deshalb auch untersucht,wieweit es möglich ist, eine Prognose aus den Tensionsmaxima zu stellen.

Es bestätigte sich dabei die allgemeine Regel, daß der Anteil der nicht eingestellten Fälle umso größer wird, je höher die Druckmaxima liegen.

Eine genauere Voraussage läßt sich nach den Tensionsmaxima jedoch nur in 48,2 % der Fälle machen, während eine solche mit Hilfe des Senkungskriteriums in 81,8 % der Fälle möglich ist. Zudem beschränkt sich die Aussagemöglichkeit nach den Tensionsmaxima einerseits auf die Glaukome mit niedrigen und andererseits auf die mit hohen Druckmaxima. Die ersteren sind in einem hohen Prozentsatz einstellbar, die letzteren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht einstellbar. Im Bereich der Druckmaxima von 34 - 57 mm Hg, also bei Fällen, deren Einstellbarkeit von großem Interesse wäre, ist eine Voraussage nach den Tensionsmaxima nicht möglich. Aus dieser Untersuchung geht die Überlegenheit der prognostischen Aussagemöglichkeit nach dem Senkungskriterium im Vergleich zu derjenigen aus den Tensionsmaxima deutlich hervor.

Am Schluß stand die Erörterung der Frage, ob es bei der Dauergabe von Miotica einen echten Wirkungsverlust im Sinne einer Gewöhnung gibt. Es lassen sich nämlich Fälle beobachten, bei denen die zunächst sicher ausreichende Wirkung eines Mioticums im Laufe der Zeit unzureichend wird, und das Glaukom mit einem anderen Mioticum erneut eingestellt werden kann. Als Ursache dieses Vorgangs sind zwei verschiedene Möglichkeiten denkbar: Erstens könnte es sich tatsächlich um einen Wirkungsverlust im Sinne einer Arzneimittelgewöhnung handeln. Zweitens könnte eine Änderung der Reaktionsbereitschaft des Glaukomauges auf das verabfolgte Mioticum eingetreten sein.

Anhand unserer klinischen Fälle wurden die Gründe, die gegen

das Vorkommen einer Gewöhnung bei den Miotica sprechen, diskutiert. Für eine Gewöhnung wäre charakteristisch, daß sich der Wirkungsverlust durch Steigerung der Dosierung ausgleichen läßt. Wie nun aber die klinische Beobachtung ergab (HAGER), kann ein unter einem bestimmten Mioticum schlecht eingestelltes Glaukom durch Erhöhung von Konzentration und Tropfengabe des Mioticums kaum jemals wieder kompensiert werden. Außerdem tritt ein durch Gewöhnung bedingter Wirkungsverlust bei dem betreffenden Medikament mit solcher Regelmäßigkeit auf, daß er sehr häufig zu beobachten ist. Bei den Miotica trifft dies nicht zu: ein gut eingestelltes Glaukom läßt sich meistens über Jahre mit ein- und demselben Mioticum kompensieren. Als Ursache für das Nachlassen der Mioticumwirkung in den geschilderten Fällen wird somit eine Änderung der Reaktionsbereitschaft des glaukomatös erkrankten Auges auf die Mioticumwirkung anzunehmen sein. Diese dokumentiert sich aber nicht - wie wir feststellen konnten - in einer Änderung des HAGER'schen Senkungskriteriums, das in der Regel konstant bleibt.

VI. Literaturverzeichnis

DUVERNOY, W.: Die Beurteilung der Belastungsproben beim Glaukom unter Berücksichtigung der spontanen Tag- und Nachtschwankungen des Augendrucks. Inaugural-Diss. Tübingen (1960)

HAGER, H.: Die Behandlung des Glaukoms mit Miotica Bücherei des Augenarztes H. 29 (1958) Ferd. Enke Verlag Stuttgart

HARMS,H.: Die Überwachung des Glaukomkranken durch den Augenarzt. Bücherei des Augenarztes H.21 (1952), 67-80

Herrn Professor Harms danke ich für die Erlaubnis, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Professor Hager sei gedankt für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Hilfestellung.

Lebenslauf

1935 wurde ich als Tochter des Kammermusikers Fritz Laur und seiner Ehefrau Elsbeth, geb. Feist, in Berlin geboren.

Dort besuchte ich von 1941 bis zur Evakuierung unserer Familie nach Weimar im Sommer 1943 die Grundschule. Nach unserer Rückkehr nach Westberlin im Herbst 1945 fand die in der Zwischenzeit fast völlig unterbrochene Schulausbildung ihre Fortsetzung durch den Besuch eines neusprachlichen Gymnasiums. Im Frühjahr 1954 bestand ich das Abitur.

An der Freien Universität Berlin begann ich im Sommersemester 1954 das Medizinstudium. Mit Ausnahme des 9. Semesters (Sommersemester 1958), das ich hier in Tübingen studierte, blieb ich während des gesamten Studiums in Berlin und legte dort im Wintersemester 1959/60 das medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistentin war ich in der I. Med. Univ. Klinik, in der Univ.-Hautklinik und in der Univ.-Kinderklinik in Berlin tätig. Die chirurgische und die gyn.-geburtshilfliche Zeit leistete ich an kleineren Häusern in Berlin und in der Bundesrepublik ab.

Nach meiner im Okt. 1962 erfolgten Approbation arbeitete ich ein Jahr in der Univ.-Augenklinik Tübingen als wissenschaftliche Assistentin, danach bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Assistenzärztin in der Psychotherapeutengruppe des Städt. Krankenhauses Esslingen.